

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

ВІСНИК

ДЗЗК

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 ДВНЗ “Тернопільський держав-
ний медичний університет імені
І. Я. Горбачевського МОЗ України”
(протокол № 10 від 12.02.2013 р.)

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

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

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

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

© “Вісник наукових досліджень”
науково-практичний журнал, 2013

- ◆ **Огляди і власні дослідження**
- ◆ **Внутрішні хвороби**
- ◆ **Хірургія**
- ◆ **Акушерство та гінекологія**
- ◆ **Експериментальні дослідження**
- ◆ **Обмін досвідом**

1 (70)

ЗМІСТ-CONTENTS

ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Шідловський В. О., Шідловський О. В. ШИЙНІ ПАРААНГЛІОМИ 4

Гнатів В. В., Бабуленко О. М., Демчак Х. С. ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У ЛІКУВАННІ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ 8

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

П'ятночка І. Т., Корнага С. І., Тхорик Н. В. САТУРАЦІЯ КРОВІ КИСНЕМ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД РІЗНИХ ЧИННИКІВ 12

Ковальчук Т. А. СТАН СУПУТНОЇ ХРОНІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ ТА РЕАКТИВНИЙ АРТРИТИ 15

Олійник Н. М. РОЛЬ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ ПРОГРЕСУВАННІ ПЕЧІНКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ 18

Литвинець Л. Я., Синоверська О. Б. РОЛЬ ЗМІН МАКРО- ТА МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО СТАТУСУ ОРГАНІЗМУ В ҐЕНЕЗІ ТА ПРОГРЕСУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ 21

Франчук О. А. ЗАМІСНА ТЕРАПІЯ МЕНОПАУЗАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ У ЖІНОК З ФІБРОЗНО-КІСТОЗНОЮ МАСТОПАТІЄЮ 25

Вадзюк С. Н., Каграманян А. Л. ТИПИ ГЕМОДИНАМІКИ І ФАЗОВИЙ АНАЛІЗ СЕРЦЕВОГО ЦИКЛУ В МОЛОДИХ ОСІБ З ПІДВИЩЕНИМ І НОРМАЛЬНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ ПОГОДИ 28

Папінко І. Я. АВТОНОМНА РЕГУЛЯЦІЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В МОЛОДИХ ОСІБ З РІЗНИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ 31

Скалат А. П. ВИВЧЕННЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ СТРУКТУРИ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОТРЕБИ В ЇХ ЛІКУВАННІ У ХВОРИХ ІЗ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ .. 34

Балацька Н. І. ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ D У НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ ТА ЧИННИКИ РИЗИКУ ЙОГО РОЗВИТКУ 37

Гаєвська В. Ю. ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО БАЛАНСУ В ХВОРИХ НА СИСТЕМНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ З ПОШКОДЖЕННЯМ ЛЕГЕНЬ 41

Маслій С. М. ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ І ЩИТОПОДІБНА ЗАЛОЗА: КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПАРАЛЕЛІ 44

Жулкевич І. В., Вибирана Р. Й., Баранніков К. В. ВІКОВА ДИНАМІКА ЗМІН СТАНУ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ 47

Лобода В. Ф., Добровольська Л. І. ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНОЮ ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ 51

ХІРУРГІЯ

Андрейчин Ю. М. ПОКАЗНИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИХ СИНУСИТАХ НА ТЛІ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ 54

Герасимчук П. О., Кісіль П. В., Павлишин А. В. АНАЛІЗ СТАНУ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ 56

Чорномидз А. В., Боднарук А. О., Буката В. В. ОЦІНКА ДІАГНОСТИЧНОЇ ЦІННОСТІ ЛАБОРАТОРНИХ ТЕСТІВ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ 59

Мальована І. В. ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО СЕРЕДНЬОГО ГНІЙНОГО ОТИТУ В ДОПЕРФОРАТИВНІЙ СТАДІЇ У ДОРΟΣЛИХ 63

Гевкалюк Н. О. СТАН ПОКАЗНИКІВ ГОМЕОСТАЗУ РОТОВОЇ РІДИНИ ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ У ДІТЕЙ 65

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

Геряк С. М., Жиляев М. М. ОСОБЛИВОСТІ ПРОДУКЦІЇ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ ПРИ СВОЄЧАСНИХ ТА УСКЛАДНЕНИХ (АНТЕНАТАЛЬНА ЗАГИБЕЛЬ ПЛОДА) ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ 69

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цимбалюк А. В., Гуда Н. В., Крамар С. Б. МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ОПІКОВИХ РАНАХ ІІІ-ІV СТУПЕНІВ ПРИ МІСЦЕВОМУ ВИКОРИСТАННІ ПОДРІБНЕНОГО СУБСТРАТУ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО КСЕНОДЕРМОІМПЛАНТАТУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ 71

Домбровський Д. Б., Салютін Р. В., Шаблій В. А., Запольська К. М., Соколов М. Ф. ІМУНОГІСТОХІ-

- МІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕСІВ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ІШЕМІЇ КІНЦІВОК В ЕКСПЕРИМЕНТІ** 74
- Фурдела М. Я. СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ** 78
- Кашуба М. О., Сопель О. М. ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ СВИНЦЮ ЗІ ШКІРОЮ ЛЮДИНИ** 82
- Пилипко І. В., Герасимюк І. Є. ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ КРОВОНОСНОГО РУСЛА І ПАРЕНХІМИ ОРГАНІВ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА НАСТУПНОЇ ДЕКОМПРЕСІЇ ВОРИТНОЇ ВЕНИ** 85
- Олещук О. М. РІВЕНЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ТА NO-СИНТАЗИ ПРИ ГОСТРОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ ТА ЗА УМОВИ ВВЕДЕННЯ МОДУЛЯТОРІВ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ** 91
- Мерецький В. М., Корда М. М. ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ** 96
- Погорецька Х. В., Кліщ І. М. ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ І СТАН ПЛАЗМАТИЧНИХ МЕМБРАН У ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ПЕРІОДІВ З ТОКСИЧНИМ УРАЖЕННЯМ АЦЕТАМІНОФЕНОМ** 99
- Федірко Г. В., Борис Р. М. ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ЛУЖНОЇ І КИСЛОЇ ФОСФАТАЗ ТА ВМІСТУ КАЛЬЦІЮ, ФОСФОРУ В КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ В УМОВАХ ГІПОКІНЕТИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗУ ТА ПОЛІТРАВМИ** ... 104
- Підручна С. Р., Куліцька М. І., Говда Р. В. МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ПЕЧІНЦІ ПРИ ТЯЖКІЙ І КОМБІНОВАНІЙ ТРАВМІ В РАНЬОМУ ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ ПЕРІОДІ** 108
- Литвинюк С. О., Волков К. С., Литвинюк В. А. МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН КРОВОНОСНИХ КАПІЛЯРІВ ГІПОКАМПА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТЕРМІЧНІЙ ТРАВМІ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІОФІЛІЗОВАНОЇ КСЕНОШКІРИ** 112
- Криницька І. Я. ДОСЛІДЖЕННЯ ФАГОЦИТАРНОЇ ТА МЕТАБОЛІЧНОЇ АКТИВНОСТІ МОНОЦИТІВ КРОВІ У ЩУРІВ З МОДЕЛЬОВАНИМ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ** 115
- Гнатюк М. С., Нестерук С. О., Татарчук Л. В. МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ВІКОВИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СТРУКТУР СТІНКИ СЕЧОВОГО МІХУРА** 119
- Дзецюх Т. І. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ В ЩУРІВ З ГОСТРИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ МЕРКАЗОЛІЛІНДУКОВАНОГО ГІПОТИРЕОЗУ** 121
- Лісничук Н. Є., Волков К. С., Небесна З. М. ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ АРТИКУЛЯРНИХ ТА ПЕРІАРТИКУЛЯРНИХ ТКАНИН КОЛІННОГО ТА КУЛЬШОВОГО СУГЛОБІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ** 126
- Соколова Л. В. ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ СУБЛІМОВАНОГО ПОРОШКУ КАВУНА НА СТАН СТАТЕВОЇ СИСТЕМИ У ТВАРИН** 129

ОБМІН ДОСВІДОМ

- Стефанко С. Л. РОЛЬ САМОПІДГОТОВКИ У НАВЧАННІ СТУДЕНТІВ** 132
- Городецький В. Є. ОСНОВИ СУЧАСНОЇ ТРИВАЛОЇ ОКСИГЕНОТЕРАПІЇ В ДОМАШНІХ УМОВАХ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ЛЕГЕНЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ (ДОСВІД ПОЛЬЩІ)** 134
- Бліхар В. Є. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ФОРМУЛЯРНОЇ СИСТЕМИ НА ЕТАПІ ЇЇ ВПРОВАДЖЕННЯ (ЗА ДАНИМИ МОНІТОРИНГУ В ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ)** 137

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 14.02.2013. Формат 60 x 84/8.
Друк офсет. Гарнітура Pragmatica. Тираж 600. Зам. № 68.
Видавець і виготівник
ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України".
Україна. 46001, Тернопіль, майдан Волі, 1
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2215 від 16.06.2005 р.

ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 617.53-006.488(048.8)

©В. О. Шідловський, О. В. Шідловський

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

ШИЙНІ ПАРААНГЛІОМИ

ШИЙНІ ПАРААНГЛІОМИ – У статті зроблено короткий огляд літератури стосовно патологічного значення, особливостей клінічної симптоматики, інструментальної діагностики та хірургічного лікування шийних параангліом. Представлено власні два випадки доброякісних параангліом ший у поєднанні з вузловим зобом: каротидної параангліоми і хемодектоми лівої частки щитоподібної залози. Обидва випадки прооперовано із сприятливим результатом.

ШЕЙНЫЕ ПАРААНГЛИОМЫ – В статье сделан краткий обзор литературы относительно патологического значения, особенностей клинической симптоматики, инструментальной диагностики и хирургического лечения шейных параанггиом. Представлены собственные два наблюдения доброкачественных параанггиом в сочетании с узловым зобом: каротидной параанггиомы и хемодектомы левой доли щитовидной железы. Оба случая оперированы с благоприятным исходом.

CERVICAL PARAGANGLIOMAS – The article made a brief review of the literature concerning the pathological significance, clinical symptoms, the instrumental diagnosis and surgical treatment of cervical paragangliomas. There are represented two own cases of benign paraganglioma combined with the nodular goiter: carotid paraganglioma and chemodectoma of the left lobe of the thyroid gland. Both cases were operated with a favorable outcome.

Ключові слова: каротидна параангліома, хемодектома щитоподібної залози, діагностика, лікування.

Ключевые слова: каротидная параанггиома, хемодектома щитовидной железы, диагностика, лечение.

Key words: carotid paraganglioma, chemodectoma of the thyroid gland, diagnostics, treatment.

ВСТУП Параангліоми (хемодектоми) – нейроендокринні пухлини, що розвиваються з симпатичних або парасимпатичних гангліїв. З параангліом ший виділяють каротидну та вагальну. Каротидна розвивається з каротидної залози, що розташована в судинній піхві сонної артерії у ділянці її розгалуження на зовнішню і внутрішню гілки, а вагальна – з нодозного чи яремного ганглія блукаючого нерва і, як правило, інтимно зрощена з блукаючим, під'язиковим, язико-глотковим нервами та внутрішньою сонною артерією [1, 2]. Джерелом розвитку параангліоми в щитоподібній залозі є елементи хеморецепторної тканини зовнішніх стінок судин у товщі залози. Це дуже рідкісна нейроендокринна пухлина. На період до 2009 року в світовій літературі зареєстровано всього 24 випадки параангліом щитоподібної залози [3, 4].

Параангліома має сполучнотканинну капсулу, гладку поверхню, овоїдну чи округлу форму, щільну консистенцію. Розміри від 0,5 до 6–8 см у діаметрі. Довкола неї є розвинута венозна й артеріальна сітки. Ріст пухлини експансивний, вона інтимно зв'язана з кровоносними судинами, не проростає в них, а стискає і звужує просвіт. Гістологічно виділяють альвеолярний, ангиоматозний, змішаний і атиповий типи будови [1].

На параангліоми ший частіше хворіють жінки у віці від 20 до 50 років. Пухлини частіше локалізуються справа і майже у 3 рази рідше зліва. Ріст їх довготривалий: від 5 до 18 років [2, 5, 6]. Частота злоякісного росту в параангліомах різна і становить від 10 до 50 %. Метастази частіше локалізуються в регіонарних лімфатичних вузлах ший. Рідко зустрічаються віддалені метастази в легені, печінку, кістки. Злоякісні параангліоми щитоподібної залози дуже рідкі [1].

Клінічна симптоматика доброякісних і злоякісних параангліом ший не має специфічних ознак. Основним клінічним симптомом каротидної параангліоми є характерне розміщення пухлини на боковій поверхні ший нижче і незначно до заду від кута нижньої щелепи. При об'єктивному обстеженні визначається пульсація пухлини, що передається з сонної артерії та грубий систолічний шум над сонною артерією вище пухлини. Патогномонічною ознакою каротидної параангліоми є зміщення її по горизонталі й неможливість змістити по вертикалі. У міру росту і збільшення пухлини можуть з'являтися симптоми стискання нервових стовбурів, магістральних судин і навколишніх органів. Стискання сонних артерій може проявлятися інтенсивним головним болем, розладами пам'яті, шумом у голові й вухах, частим головокружінням, безсонням, а блукаючого нерва – нападами ядухи, брадикардією, синдромом Горнера, дисфагією, нудотою, гикавкою, охриплістю чи змінами тембру голосу. В частини хворих можуть бути напади короткочасної втрати свідомості [2, 5, 6].

Діагностика параангліом ший складна. Помилки первинної діагностики складають від 25 до 90 %. Вони зумовлені рідкістю захворювання, необізнаністю практичних лікарів з цією патологією, мізерними клінічними неспецифічними і специфічними проявами, значною кількістю схожих за клінічною симптоматикою позаорганих пухлин ший, зокрема і метастатичних, різної судинної патології [5, 6].

Для діагностики використовують сучасні високоінформативні неінвазивні методи (УЗД з доплерівським картуванням, КТ, МРТ) та інвазивні (радіонуклідна ангиографія сонних артерій з пертехнетатом 99 м Тс, каротидна ангиографія), поліпозиційна рентгенконтрастна ангиографія. Ці методи дозволяють визначити розміри і межі пухлини, її структуру та щільність [5, 7]. Для постановки діагнозу ведучими є ознаки, які виявляються при доплерографії, а у визначенні операбельності “золотим стандартом” є результати ангиографії і КТ основи черепа [5]. Пункційна біопсія малоінформативна. Проте ряд авторів її використовує з різною діагностичною цінністю [8].

Диференційний діагноз усіх параангліом ший проводять з гемангіомами ший, аневризмиами сонних артерій, пульсуючими новоутвореннями ший та іншими

нейрогенними пухлинами, що мають виражений кровообіг. Діагноз уточнюється лише після заключного гістологічного дослідження [1, 5].

Єдиним радикальним методом лікування хворих на параангіоми шиї є хірургічний – видалення пухлини. Променева і хіміотерапія у лікуванні таких хворих не ефективна [2]. Ризик розвитку інтра- та післяопераційних ускладнень надзвичайно високий і зумовлений взаємовідношенням пухлини з судинно-нервовим пучком шиї. Найчастішими і небезпечними ускладненнями операцій є кровотечі, динамічні чи стійкі порушення мозкового кровообігу, інтраопераційні травми блукаючого і під'язикового нервів. Порушення мозкового кровообігу в результаті маніпуляцій на сонних артеріях зустрічаються в 5–12 % випадків, транзиторні травми нервів – до 50 %, а постійні – до 20 % [9–16]. При доброякісних параангіомах, що не проростають у навколишні тканини, в тому числі й в сонну артерію, можливим є виконання операції видалення пухлини без втручання на загальній, зовнішній чи внутрішній сонній артерії. Є повідомлення в літературі про емболізацію судин параангіоми як етап підготовки до хірургічного лікування для профілактики кровотечі під час операції [10, 14, 17]. За даними зібраної статистики, летальність сягає до 30 % [5, 6, 12, 15].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Об'єктом дослідження були дві хворі, оперовані з приводу параангіоми шиї: щитоподібної залози та каротидної залози у поєднанні з вузловим зобом. Вони становили 0,08 % від 2368 хворих, яких оперували з приводу зоба за період з 1990 до 2011 року. При обстеженні й диференційній діагностиці використовували дані фізикального дослідження, результати ультрасонографії, комп'ютерної томографії ділянки шиї, гормональних та морфологічних досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Пацієнтку віком 49 років прооперовано у жовтні 1999 року з приводу багатовузлового зоба: вузли правої частки щитоподібної залози зі стисненням та зміщенням трахеї вліво та солітарний вузол у лівій частці. Впродовж 12 років лікувалась у ендокринолога. В динаміці спостереження вузли правої частки збільшувались в об'ємі й спричинили компресійний синдром. Хвору турбував постійний сухий кашель, відчуття стороннього тіла в правій половині шиї, задишка при фізичних навантаженнях. При об'єктивному обстеженні виявлено деформацію правої половини шиї, вузлову трансформацію правої частки залози та солітарний щільний вузол у лівій частці з лінійним розміром до 2 см. На рентгенограмі шиї в правій її половині визначається пухлинний утвір діаметром близько 7 см, що зміщує трахею вліво від середньої лінії на 2 см і звужує її просвіт у ділянці компресії до 1 см і більше ніж на 2/3 розміщується за груднинно-ключичним з'єднанням. За даними сонографії, багатовузлова трансформація правої частки загальним об'ємом 73 см³, зміщення трахеї вліво і звуження її просвіту до 1 см та вузол лівої частки овальної форми з чіткими контурами, гіперехогенної структури з підвищеним кровопостачанням, об'ємом 2,5 см³. Гормональні дослідження: ТТГ – 2,8 мкОД/мл, Т₄ – 128 нмоль/л. Результат тонкоіголкової аспіраційної пункційної біопсії вузлів правої частки – колоїдний зоб, а вузла лівої

частки – не визначено. Клінічний діагноз – багатовузловий еутиреоїдний зоб IV ст. зі стисненням трахеї. Під внутрішньовенним наркозом з інтубацією трахеї й інгаляційною підтримкою виконано тиреоїдектомію. Доступ поперечний за Кохером. Макропрепарат: права частка залози з багатовузловою трансформацією на розрізі вузла в капсулі, в тканині вузлів – колоїдні кісти; у лівій частці вузол овальної форми з лінійним розміром до 2 см щільної консистенції з вираженою капсулою, на розрізі тканина рівномірно сіро-коричневого кольору. Післяопераційний період перебігав без особливостей. Гістологічне заключення: вузли правої частки – макро-мікрофолікулярний колоїдний зоб, вузол лівої частки – хемодектома трабекулярного типу (рис. 1).

Хвору оглянуто й обстежено через 10 років. Скарж не пред'являє. УЗД ділянки шиї: тиреоїдна тканина відсутня. Отримує замісну терапію препаратами LT₄ – еутироз. Вважає себе здоровою.

Хвора К., 57 років, госпіталізована в клініку 12 лютого 2007 року з приводу вузлового зоба. Пацієнтку турбували деформація бокової поверхні шиї справа, непостійний головний біль та шум у правій половині голови, відчуття стискання і тягучого болю в ділянці шиї справа, охриплість голосу. З анамнезу: хворіє на вузловий зоб впродовж 15 років і періодично лікувалась та спостерігалася у ендокринолога з приводу вузла в правій частці щитоподібної залози. Вісім років тому вищеназваного вузла в щитоподібній залозі з'явився не болючий, рухомий, щільний пухлинний утвір, який з часом збільшувався в розмірах і зумовлював додаткову косметичну ваду. З того часу відмічає періодичний біль і шум у голові. При об'єктивному обстеженні: коротка товста шия. На передньо-боковій поверхні шиї справа чітко контуруються два пухлинних утвори. Один нижче кута нижньої щелепи в ділянці верхнього полюса правої частки щитоподібної залози, подовгастої форми з чіткими контурами, розмірами близько 3x5 см, щільний, при пальпації не болючий, рухомий в боковому напрямку, не зміщується при ковтанні й вертикально. Другий утвір – в проекції правої частки щитоподібної залози, овальної форми, в діаметрі 5–6 см, м'який, еластичний, не болючий, легко зміщується у всіх напрямках і при ковтанні. Шкіра над утворами не змінена. Регіонарні лімфатичні вузли не

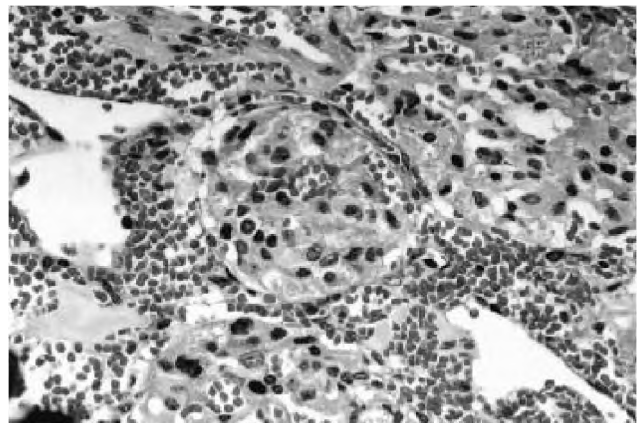


Рис. 1. Хемодектома щитоподібної залози трабекулярного типу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36.:ок. – 10, об. – 20.

пальпуються. Трахея зміщена на 1,5 см вліво від середньої лінії шиї. За даними сонографії, вузол правої частки щитоподібної залози гетерогенної структури з чіткою капсулою об'ємом 21 см³, з множинними кістозними утвореннями, здавлює трахею і відтісняє її вліво, паренхіма залози майже не проглядається, кровопостачання вузла по капсулі. Ліва частка – не змінена тканина залози, об'єм 6,3 см³. Вище верхнього полюса правої частки утвір солідної структури об'ємом 16 см³ з вираженим кровопостачанням. За даними КТ пухлина правої половини шиї, розміщена в ділянці біфуркації і стовбура загальної сонної артерії та поширюється на внутрішню сонну артерію. Просвіт загальної сонної артерії в ділянці пухлини незначно звужений за рахунок стиснення ззовні пухлинним утвором. Кровопостачання пухлини різко підсилена. Права частка щитоподібної залози заміщена вузлом. Ліва частка – ехоструктура її і кровобіг без особливостей. Лімфатичні колектори не збільшені. Заключення КТ – каротидна параангіома. За даними гормональних досліджень – еутиреоз. Пункційна біопсія вузлів: паратрахеально – цитологічна картина вузлового колоїдного зоба; у вузлі близько кута правої щелепи за результатами двох пункцій невизначена цитологічна картина. Огляд оториноларинголога – частковий парез правої голосової зв'язки. Консультація невролога – органічної патології не виявлено. Клінічний діагноз – вузловий еутиреоїдний зоб II ст. Вузол правої частки залози із стисненням і зміщенням органів шиї. Каротидна параангіома справа. Операція – правобічна гемітиреоїдектомія, видалення каротидної параангіоми. Знеболювання – внутрішньовенний наркоз з інтубацією трахеї. Доступ за Кохером з продовженням розрізу вгору на 5 см по передньому краю правого кивального м'яза. Субопераційно встановлено наявність вузлового зоба – вузол правої частки щитоподібної залози округлої форми з максимальним діаметром до 5 см. Гортань і трахея зміщені вліво на 1,5 см. Над верхнім полюсом вузла визначається щільна, синюшного кольору, продовгувата пухлина овальної форми довжиною близько 4 і максимальним діаметром 3 см, кровоточить при спробі ревізії і виділення з навколишніх тканин. Пухлина муфтоподібно охоплює стовбур сонної артерії на протязі до 2,5 см нижче біфуркації, продовжується на біфуркацію і внутрішню сонну артерію до 1,5 см і обхватує її на 2/3 діаметра. За локалізацією, візуальною і пальпаторною характеристиками пухлини інтраопераційно встановлено діагноз каротидної параангіоми. Спочатку виконали правобічну гемітиреоїдектомію за екстрафасціальною методикою з візуалізацією прищитоподібних залоз і поворотного нерва. Потім, після відведення яремної вени і блукаючого нерва латерально, поступово, зі значними технічними труднощами та ризиком пошкодження судин і нервів шиї, пухлину виділено з навколишніх тканин, поздовжньо розсічено над стовбуром загальної сонної артерії, субадвентиціально мобілізовано і після вивільнення від неї внутрішньої гілки загальної сонної артерії, видалено. Отже, відповідно до класифікації Shamblin W. R. et al. (1972) виконано перший тип операції. З технічних особливостей операції слід відмітити застосування гідропрепаровки. Операція супроводжувалась вира-

женою кровотечею з крововтратою близько 1300 мл і закінчена зашиванням рани з накладанням активного дренажу. Післяопераційний період перебігав без особливостей. Результати гістологічного дослідження: вузол щитоподібної залози – макро-мікрофолікулярний колоїдний зоб; каротидна пухлина – параангіома, альвеолярний тип.

Пацієнтку обстежено через 1 рік; 3 роки. Еутиреоз, вважає себе здоровою. За даними об'єктивного обстеження та ультрасонографії, ознак рецидиву каротидної пухлини не виявлено, головний біль та шум у голові не турбують.

ВИСНОВОК Наші спостереження дають підстави підтвердити думку багатьох авторів про те, що рідкість параангіоми шиї є причиною діагностичних і лікувальних помилок. Вважаємо, що значно посилене кровопостачання пухлини в ділянці біфуркації загальної сонної артерії є патогномонічною ознакою каротидної параангіоми. При встановленому діагнозі шийної параангіоми, чи при підозрі на цю патологію показане хірургічне лікування. Такі операції технічно складні, супроводжуються значною крововтратою.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи / А. И. Пачес. – М. : Медицина, 2000. – 480 с.
2. Параангиомы шеи (хемодектома) [Е. Г. Матякин, В. Н. Дан, А. Д. Шубин и др.]. – М. : Вердана, 2005. – 240 с.
3. Thyroid paraganglioma. Case report / P. Vera-Cruz, C. Zagalo, A. Felix [et al.] // Rev. Chil. Anat. – 2001. – Vol. 19, № 3. – Temuco dic.
4. Primary paraganglioma of thyroid gland: a clinicopathologic and immunohistochemical study with review of the literature / E. Ferri, R. Manconi, E. Armato, Ianniello // Acta. Otorhinolaryngol. Ital. – 2009. – Vol. 29(2). – P. 97–102.
5. Дудицкая Т. К. Параангиомы шеи (клиника, диагностика и лечение) : автореф. дис. на соиск. уч. степени д. мед. наук / Т. К. Дудицкая. – Онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва, 2000. – 33 с.
6. Пинский С. Б. Параангиомы шеи / С. Б. Пинский, В. В. Дворниченко, О. Р. Репета // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 10–15.
7. Дружинин Д. С. Каротидная хемодектома : дифференциальная диагностика по данным ультразвукового исследования / Д. С. Дружинин, Н. В. Пизова // Опухоли головы и шеи. – 2012. – № 1. – С. 46–50.
8. Paraganglioma-like medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology features with histological correlation / A. Ryska, J. Cap, E. Vaclavikova [et al.] // Cytopathology. – 2009. – Vol. 20(3). – P. 188–194.
9. Surgical management of Carotid body tumors / S. J. Wang, M. B. Wang, T. M. Barauskas, T. C. Calcaterra // Otorhinolaryngol. Head Neck Surg. – 2000. – Vol. 123. – P. 202–206.
10. Management for carotid body paragangliomas / D. Singh, R. K. Pinjala, R. C. Reddy [et al.] // Interact. CardioVasc. Thorac. Surg. – 2006. Vol. 5 (6). – P. 692–695.
11. Хирургическое лечение больных каротидной хемодектомой / Б. А. Константинов, А. В. Гавриленко, С. И. Скрылев, Р. Р. Степанов // Хирургия. – 2000. – № 2. – С. 4–8.
12. Nader M. Albsoul Carotid Body Paraganglioma Management and Outcome European Journal of Scientific Research / M. Nader // 2009. – Vol. 37, No.4. – P. 567–574.
13. Surgical management and outcome of carotid body tumours / Y. C. Por, D. T. Lim, M. K. Teoh, K. C. Soo // Ann. Acad. Med. Singapore. – 2002. Vol. 31. – P. 141–144.
14. Залуцкий И. В. Хирургическое лечение параангиомы шеи / И. В. Залуцкий, И. В. Белоцерковский, В. В. Акинфеев – 2009 // <http://www.consilium-medicum.com/article/8494>.

15. Outcome of surgical treatment for carotid body paraganglioma / J. T. M. Plukker, E. P. Brongers, A. Vermey [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2001. – Vol. 88, № 10. – P. 1382–1386(5).

16. Каротидная хемодектома: клинический случай с благоприятным исходом после резекции общей сонной артерии / Г. М. Кушнир, Н. Н. Иошина, Е. А. Савчук, А. А. Микляев //

Международный неврологический журнал. – 2012. – № 5(51). – С. 72–75.

17. Предварительная эмболизация при хирургическом лечении хемодектом шеи / [Дан В. Н., Матякин Е. Г., Кононов Е. С. и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2000. – Т. 6. – С. 109–115.

Отримано 27.12.12

УДК 616.5-003.8-089.844:611.013.395/.018.46]-037

©В. В. Гнатів¹, О. М. Бабуленко², Х. С. Демчак²ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”¹
Київський національний університет імені Т. Г. Шевченка²

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У ЛІКУВАННІ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У ЛІКУВАННІ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ – В оглядовій статті висвітлено особливості клінічних проявів нейродегенеративних захворювань та невирішені проблеми їх лікування. Охарактеризовано мезенхімальні стовбурові клітини та перспективи їх застосування при терапії нейродегенеративних захворювань.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТОЛОВОУХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ – В обзорной статье освещены особенности клинических проявлений нейродегенеративных заболеваний и нерешенные проблемы их лечения. Охарактеризованы мезенхимальные стволовые клетки и перспективы их применения при терапии нейродегенеративных заболеваний.

PROSPECTIVE USING OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES – The review article adduces the peculiarities of clinical manifestations of neurodegenerative diseases and unsolved problems of their treatment. We characterized the mesenchymal stem cells and prospects of their use in the treatment of neurodegenerative diseases.

Ключові слова: нейродегенеративні захворювання, мезенхімальні стовбурові клітини.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, мезенхимальные стволовые клетки.

Key words: neurodegenerative diseases, mesenchymal stem cells.

ВСТУП Нейродегенеративні захворювання – загальне визначення, що використовується для широкого діапазону гострих і хронічних захворювань, етіологія яких невідома [1]. До найпоширеніших нейродегенеративних захворювань належать хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, деменція з тільцями Леві, аміотрофічний латеральний склероз, хвороба Хантінгтона, пріонні захворювання. Кожного року понад 10 млн людей страждає від нейродегенеративних захворювань. За наступне десятиліття очікується зростання цих хвороб на 20 %, зумовлене старінням населення.

Нейродегенеративні захворювання займають четверте місце серед основних причин смерті в сучасному світі, поступаючись хворобам серця, онкологічним захворюванням та інсультам. Початок хвороби може відбутися в будь-якому віці, однак ці захворювання більш притаманні людям похилого віку [2].

Ефективність лікування цих захворювань все ще дуже обмежена через різні фактори, зокрема наявність гематоенцефалічного бар'єра. Тому основною проблемою при лікуванні всіх нейродегенеративних захворювань є доставка лікарських засобів до клітин головного мозку.

У даний час актуальним напрямком наукових досліджень в біології і медицині є дослідження й вивчення мезенхімальних стовбурових клітин (МСК). МСК ідеально задовольняють потреби клітинної терапії через їх простоту виділення, маніпуляції і безпеку. Вони

можуть бути розмножені у великих кількостях. Ці клітини не є імуногенними, тому їх можна вводити в будь-яку біологічну тканину, зокрема ЦНС.

Метою роботи став аналіз наукової літератури щодо використання мезенхімальних стовбурових клітин для лікування нейродегенеративних захворювань.

Найуніверсальнішим типом стовбурових клітин для застосування у регенеративній медицині є ембріональні стовбурові клітини (ЕСК) [3]. Їм притаманні такі ключові властивості: необмежене самовідновлення і мультилінійний потенціал. Однак при використанні ЕСК у медицині існують певні проблеми, зокрема не вирішені питання диференціації цих клітин та попередження їх онкогенності. Ці проблеми виявилися в експериментальних роботах, що змусило дослідників використовувати у подальшому тільки дорослі стовбурові клітини [4].

Найбільш придатним джерелом отримання дорослих стовбурових клітин є кістковий мозок. Він містить гетерогенну популяцію клітин, що включає гемопоетичні стовбурові клітини, макрофаги, еритроцити, фібробласти, адипоцити й ендотеліальні клітини. Крім того, кістковий мозок також містить субпопуляцію негемопоетичних стовбурових клітин, що володіють мультилінійним потенціалом. Ці стовбурові клітини зазвичай називають стромальними стовбуровими клітинами кісткового мозку, або мезенхімальними стовбуровими клітинами – термін, який ввів Каплан у 1991 році.

МСК походять з мезодермального шару ембріона і здатні диференціюватися у клітини різних тканин [5]. Морфологічно МСК – це фібробластоподібні клітини, що знаходяться в фазі G₀ клітинного циклу і становлять собою регенеративний резерв кісткової тканини, що мобілізується в умовах фізіологічної діяльності та при посттравматичному відновленні [6].

Клітини крові походять від іншої популяції клітин, названих гемопоетичними стовбуровими клітинами. Це дозволяє МСК характеризувати як негемопоетичні мультипотентні стовбурові клітини, що здатні до диференціації в мезенхімальні клітини [7].

МСК становлять 0,01–0,001 % від загальної кількості клітин кісткового мозку. Незважаючи на незначну кількість, у дослідників вони викликають велику зацікавленість, оскільки їх можна легко ізолювати і розмножити в культурі в значній кількості через 40 популяційних подвоєнь (приблизно через 8–10 тижнів) [8].

МСК були вивчені в різних джерелах. Встановлено, що кожен тип відрізняється своїм проліферативним і мультилінійним потенціалом. Однак відсутність ідентифікуючого маркера на поверхні МСК перешкоджає їх широкому дослідженню [9].

При використанні МСК у лікуванні нейродегенеративних захворювань клітини поставляють в ЦНС спо-

собом інтрацеребральних ін'єкцій. Виявлено, що така трансплантація сприяє нейронному росту, зменшенню апоптозу, зниженню рівня вільних радикалів, утворенню синаптичних зв'язків між пошкодженими нейронами і чинить протизапальну дію. Таким чином, МСК сприяють функціональному відновленню мозку, виробляючи трофічні фактори, які викликають виживання і регенерацію нейронів. Генетично спроектовані МСК можуть слугувати транспортним засобом, щоб поставити до мозку нейротрофічний фактор BDNF або отриманий з глії нейротрофічний фактор GDNF, для відновлення пошкоджених нейронів.

Мезенхімальні стовбурові клітини людини секретують безліч цитокінів і факторів росту, в яких є і паракринна і аутокринна дії для пошкоджених тканин, включаючи мозок. Механізм дії МСК, отриманих з кісткового мозку або жирової тканини, заснований на природних функціях цих стовбурових клітин: введені клітини спрямовуються в зону пошкодження – до уражених гіпоксією, апоптозних або запальних ділянок мозку, де виділяють трофічні фактори, які прискорюють ендогенне відновлення. Біологічно активні речовини пригнічують місцеве запалення, збільшують ангіогенез, зменшують пул вільних радикалів, інгібують фіброз та апоптоз і стимулюють залучення, проліферацію і диференціювання резидентних стовбурових клітин певної тканини. Ці паракринні ефекти відмінні від класичної моделі прямого диференціювання стовбурових клітин у тканині, яка буде відновлена.

Для постачання в мозок отриманих церебральних нейротрофічних факторів або гліальних нейротрофічних чинників, що використовуються для підтримки пошкоджених нейронів, застосовують як засіб доставки генетично спроектовані МСК.

Як було продемонстровано у ряді досліджень, трансплантація стовбурових клітин кісткового мозку людини в мозок імунодефіцитних мишей збільшувала кількість ендогенних нервових стовбурових клітин [10]. Після ксенотрансплантації МСК людини в мозок щура спостерігали більш високі рівні мРНК для антизапальних молекул IL-6 і TGF- β , ніж для прозапальних цитокінів IL-8 і IL-12. МСК здатні сприяти модифікації пошкодженого мікрооточення тканини, щоб збільшити ендогенну нервову регенерацію та захист.

МСК, пересажені в місця травми нерва, сприяли його функціональному відновленню, виробляючи трофічні фактори, які викликають виживання і регенерацію нейронів. Мультипотентні клітини – попередники МСК запобігають відмиранню аксонів і значно збільшують число нейронів [11].

Потенційний ризик введення МСК у спинний або головний мозок полягає в тому, що у них є потужна здатність до ангіогенезу і тропізму до гіпоксичних ділянок навколо пухлини. Можливі ризики включають розвиток цитогенетичних відхилень у культивованих клітинах або їх диференціювання в інші лінії клітин.

Хвороба Хантінгтона в даний час є невилковним спадковим генетичним захворюванням. У пацієнтів з цим відхиленням спостерігають зниження рівня емоцій, зміну особистості, когнітивні й психічні розлади. Хворобу Хантінгтона викликає мінливе збільшення білка поліглутаміну, що закодований в гені Хантінгтон (НТТ) [12]. У даний час ідуть пошуки ефективної терапії цього

захворювання. Зокрема, є надія на призупинення прогресії за рахунок зменшення або усунення мутанта білка НТТ в патологічних клітинах. На рівень НТТ впливають мРНК і призводять до ремісії симптомів хвороби, що було продемонстровано на моделях тварин [13]. Однак лікування хвороби Хантінгтона є проблемним. Не достатньо просто замінити чи врятувати пошкоджені вмираючі нейрони для того, щоб запобігти нервовим порушенням і зупинити розвиток рухових розладів, зменшення розумової і фізичної активності. Крім цього, повинні також бути зменшені рівні токсичного мутантного білка.

Імплантація МСК у смугасте тіло може потенційно затримати прогресуючу втрату нейронів при хворобі Хантінгтона. Це важливий чинник, який можна використовувати для збільшення відновлення нейронів смугастого тіла у таких пацієнтів. МСК, що імплантовані в сусідні сайти, повинні володіти здатністю до міграції в найпошкодженіші ділянки ЦНС при хворобі Хантінгтона [14]. Також проблема полягає у тому, щоб спонукати нові нейрони створювати функціональні синаптичні зв'язки. Котрансплантацію фетальних ембріональних стовбурових клітин, отриманих з пересаженої нервової тканини з МСК, використовують для посилення нейрогенезу.

Перешкодою в лікуванні хвороби Хантінгтона є те, що мікрооточення мозку буде безперервно пошкоджуватися внаслідок наявності мутанта НТТ білка, навіть якщо будуть імплантовані нові, здорові нейрони.

Трансплантація мезенхімальних стовбурових клітин може допомогти стабілізувати оточення смугастого тіла, тому що ці клітини здатні виробляти антизапальні цитокіни і нейротрофічні фактори, включаючи BDNF [15].

Хвороба Паркінсона – хронічне прогресуюче неврологічне захворювання, зазвичай притаманне людям похилого віку. Вважається, що приблизно один з десяти хворих є молодшим п'ятдесяти років. Зараз майже 1,2 млн людей страждає від хвороби Паркінсона в Європі й понад 1 млн у США.

Виникнення паркінсонізму пов'язане з втратою дофамінергічних нервових волокон в базальних гангліях головного мозку [16]. Нестача дофаміну на клітинному рівні сприяє формуванню тілець Леві в смугастому тілі. Тільця Леві – це цитоплазматичні включення, що складаються з фібрил, убіквітину й альфасинуклеїну. Наявність цих включень є діагностичною ознакою хвороби Паркінсона.

Метою клітинної терапії у лікуванні хвороби Паркінсона є заміна втрачених нейронів чорної субстанції здоровими дофамінергічними нейронами, або захист від подальших втрат нейронів. Потенційні джерела для заміни клітини включають фетальну вентральну тканину середнього мозку і різні типи стовбурових клітин, які можуть диференціюватися в дофамінергічні нейрони [17].

МСК секретують нейротрофічні фактори, такі як NGF і BDNF, які можуть регулювати експресію генів гідроксислази тирозину в клітині середнього мозку. Виявилось, що групи таких клітин, які були в кокультури з МСК, показали більш високу експресію і гідроксилази тирозину, і дофаміну, ніж ті, які не були в кокультури. Ці білки не були експресовані на МСК, що вказувало

на те, що у кокультури мала місце експресія генів нейрональних клітин.

Нейротрофічний фактор нейтурін, отриманий з глії, використовують для відновлення функції пошкоджених дофамінергічних нейронів. Головною проблемою для використання трансплантації МСК пацієнтам є їх транспортування до пошкоджених тканин. Інтрацеребральні ін'єкції виявилися неефективними, ймовірно, внаслідок нерівномірного розподілу клітин. Одним із варіантів доставки МСК до пошкодженої ділянки мозку може бути розробка ефективної доставки нейтуріну, оскільки клітини, використовуючи природний хемотаксис, будуть мігрувати до найпошкодженіших частин мозку і забезпечувати надходження трансгенного продукту протягом декількох місяців. Тому використання МСК є перспективними у лікуванні цих захворювань.

Хвороба Альцгеймера – найпоширеніша форма деменції, якою хворіють понад 18 млн осіб у світі. Ця хвороба характеризується прогресивною втратою пам'яті, погіршенням пізнавальних здібностей і змінами індивідуальності. Морфологічною основою патології є виродження різних типів нейронів і наявність патологічних нервових або амілоїдних бляшок. Амілоїдний β-пептид відіграє ключову роль у патогенезі хвороби Альцгеймера. В даний час жодне лікування не може запобігти некрозу нейронів [1].

Хвороба Кребба характеризується ураженням мієлінової оболонки, що викликається мутаціями в лізосомальному ферменті галактоцереброзидазі. Єдиною доступною терапією цього розладу нервової системи є клітинна трансплантація. Накопичення субстрату галактоцереброзидази, а саме галактосфінгозину (психозину) в бімолекулярному шарі мієліну викликає апоптоз олігодендроцитів і шванівських клітин та розпад мієлінових волокон периферичної і центральної нервових систем [18].

На сьогодні найефективнішим лікуванням пацієнтів з хворобою Кребба виявилась трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, що доставляють відсутній фермент до нервової системи. Однак така терапія виявляє тільки тимчасовий позитивний вплив на периферичні нерви.

Було розглянуто терапевтичні переваги МСК щодо лікування цієї хвороби. Продемонстровано, що МСК має багаторівневий механізм дії на нейрони, шванівські клітини і макрофаги, що сприяли відновленню зруйнованого нерва після інтравенозної трансплантації, засвідчуючи те, що МСК можна використовувати в лікуванні патології нервової системи [1].

ВИСНОВКИ і перспективи подальших досліджень Мезенхімальні стовбурові клітини – резиденти стромы кісткового мозку тварин і людей, які здатні до проліферації *in vitro* і диференціації. Останні експериментальні дані свідчать про їх здатність диференціюватися в клітини немезенхімального походження, зокрема нервові клітини.

Передбачається, що функціональна компенсація при пересадженні мезенхімальних стовбурових клітин буде досягатись шляхом структурного відновлення тканини організму в результаті трансдиференціювання та інтеграції пересаджених мезенхімальних стовбурових клітин і експресії ними факторів росту та інших

продуктів експресії генів. Цей метод лікування є перспективним у клінічній неврологічній практиці.

Проте залишається безліч невирішених питань, пов'язаних із застосуванням мезенхімальних стовбурових клітин. Серед них: впровадження МСК у клініці та дослідження їх ефективності, способи отримання клітин у великих кількостях та дослідження їх імуно-модуляторних властивостей.

Важливою невирішеною проблемою є також ризик імунного відторгнення у випадку трансплантації алогенних стовбурових клітин, а також можливість малігнізації трансплантованих клітинних ліній. Крім того, потрібно відпрацювати умови культивування мезенхімальних стовбурових клітин зі збереженням їх недиференційованого стану, розкрити механізми і розробити методи направленої диференціації *in vitro*, а також розробити оптимальні способи транспортування МСК до пошкодженої тканини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Adult bone marrow: which stem cells for cellular therapy protocols in neurodegenerative disorders / S. Wislet-Gendebien, E. Laudet, V. Neirinckx, B. Rogister // J. Biomed. Biotechnol. – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 578–590.
2. Spuch C. Liposomes for targeted delivery of active agents against neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease and Parkinson's disease) / C. Spuch, C. Navarro // J. Drug Deliv. – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 13–25.
3. Репин В. С. Эмбриональные стволовые клетки / В. С. Репин, А. А. Ржанинова, Д. А. Шамянков // Фундаментальная биология и медицина. – 2002. – Т. 3. – С. 198–225.
4. Культивування мезенхімальних стовбурових клітин пуповинного канатика людини при знижених концентраціях кисню / Н. С. Шувалова, О. Г. Дерябіна, С. М. Жукова, М. П. Сорока // Журн. АМН України. – 2010. – Т. 16. – С. 191–202.
5. Chamberlain G. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing / G. Chamberlain, J. Fox, B. Ashton, J. Middleton // Stem Cells. – 2007. – Vol. 25, № 11. – P. 2739–2749.
6. Бумейстер В. І. Сучасний погляд на репаративний остеогенез / В. І. Бумейстер, М. В. Погорелов // Світ медицини та біології. – 2008. – № 4. – С. 104–110.
7. Ankrum J., Karp J.M. Mesenchymal stem cell therapy: Two steps forward, one step back // Trends Mol. Med. – 2010. – Vol. 16, № 5. – P. 203–209.
8. Розробка способу експансії та оцінки стовбурових клітин-попередників гемопоєзу у довготривалих культурах *in vivo* і *in vitro* / Н. М. Білько, Р. В. Бойко, Д. І. Білько [та ін.] // Звіти з наукових досліджень. – 2011. – Т. 60. – С. 25–34.
9. Salem H. K. Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status / H. K. Salem, Thiemermann C. // Stem Cells. – 2010. – Vol. 28, № 3. – P. 585–596.
10. Munoz J. R. Human stem-progenitor cells from bone marrow promote neurogenesis of endogenous neural stem cells in the hippocampus of mice / J. R. Munoz, B. R. Stoutenger, A. P. Robinson // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102, №50. – P. 18171–18176.
11. Meyerrose T. E. Vogler Lentiviral-transduced human mesenchymal stem cells persistently express therapeutic levels of enzyme in a xenotransplantation model of human disease / T. E. Meyerrose, M. Roberts, K. K. Ohlemiller // Stem Cells. – 2008. – Vol. 26, № 7. – P. 1713–1722.
12. Ciliogenesis is regulated by a huntingtin-HAP1-PCM1 pathway and is altered in Huntington disease / Keryer, J. R. Pineda, G. Liot, J. Kim // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 121, № 11. – P. 4372–4382.
13. DiFiglia M. Therapeutic silencing of mutant huntingtin with siRNA attenuates striatal and cortical neuropathology and

behavioral deficits / M. DiFiglia, M. Sena-Esteves, K. Chase // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104, № 43. – P. 17204–17209.

14. Joyce N. Mesenchymal stem cells for the treatment of neurodegenerative disease / N. Joyce, G. Annett, L. Wirthlin // Regen. Med. – 2010. – Vol. 5, № 6. – P. 933–946.

15. Mesenchymal stem cells and cardiovascular disease: a bench to bedside roadmap / M. Mazo, M. Arana, B. Pelacho, F. Prosper // Stem Cells. – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 173–184.

16. Shaikh S. I. Parkinson's disease and anaesthesia / S. I. Shaikh, H. Verma // Indian J. Anaesth. – 2011. – Vol. 55, №3. – P. 228–234.

17. Gandhi S. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease / S. Gandhi, N. W. Wood // Human molecular genetic. – 2005. – Vol. 14, № 18. – P. 2749–2755.

18. Miranda C. O. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells diminishes neuropathology in a mouse model of Krabbe's disease / C. O. Miranda, C. A. Teixeira, M. A. Liz // Stem Cells. – 2011. – Vol. 29, № 11. – P. 1738–1751.

Отримано 27.11.12

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 612.127.2-02:616.24-002.5-02

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

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

САТУРАЦІЯ КРОВІ КИСНЕМ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД РІЗНИХ ЧИННИКІВ

САТУРАЦІЯ КРОВІ КИСНЕМ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД РІЗНИХ ЧИННИКІВ – У результаті обстеження 485 хворих констатовано зниження сатурації крові киснем у хворих з тривалим, поширеним туберкульозом легень, з великими порожнинами розпаду, а також у осіб з вираженими залишковими змінами і курців. У ефективно лікованих хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень сатурація крові киснем нормалізується.

САТУРАЦІЯ КРОВІ КИСЛОРОДОМ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТІ ОТ РІЗЛИЧНИХ ФАКТОРОВ – В результате обследования 485 больных констатировано снижение сатурации крови кислородом у больных с длительным, распространенным туберкулезом легких, с большими полостями распада, а также у лиц с выраженными остаточными изменениями и курильщиков. В эффективно леченных больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких сатурация крови кислородом нормализуется.

BLOOD OXYGEN SATURATION AT DIFFERENT FORMS OF LUNG TUBERCULOSIS DEPENDING ON THE VARIOUS FACTORS – As a result of an investigation of 485 patients there was stated the reduction of blood oxygen saturation in patients with prolonged, widespread lung tuberculosis with large cavities collapse, and in individuals with pronounced residual changes and smokers. In effectively treated patients with the first diagnosed destructive pulmonary tuberculosis blood saturation is normalized with oxygen.

Ключові слова: сатурація крові киснем, туберкульоз легень, залишкові зміни, куріння.

Ключевые слова: сатурация крови кислородом, туберкулез легких, остаточные изменения, курение.

Key words: blood oxygen saturation, lung tuberculosis, residual changes, smoking.

ВСТУП Усі живі клітини і тканини потребують постійного джерела енергії, що виробляється при згоранні вуглеводів, жирів, білків і наявності кисню. Останній потрапляє в організм при вдиху і розноситься кровоносними судинами до всіх клітин. При окисненні утворюються три кінцеві продукти – енергія, вода і вуглекислий газ. Шляхи надходження кисню, використання його в окиснювальних процесах і механізми оборотного транспорту вуглекислого газу залежать від різних чинників, передусім порушення функціонального стану легенево-серцевого апарату, властивого для хворих на туберкульоз легень. Ці порушення спостерігають вже на ранніх стадіях розвитку туберкульозу, оскільки легенево-серцева система надто чутлива до туберкульозної інтоксикації та артеріальної гіпоксемії [1]. При тривалому впливі різних шкідливих чинників, зокрема гіпоксії, настає дисфункція функції ендотелію з його наслідками, зокрема можливим розвитком легеневої гіпертензії. Окрім гіпоксії

у розвитку хронічного легеневого серця беруть участь ще й такі чинники, як тютюнокуріння, запалення, окиснювальний стрес тощо [2–4]. Тютюнокуріння, як агресивний фактор, призводить до значного зниження показників зовнішнього дихання [5], негативно впливає на реологічні властивості бронхіального слизу, зумовлює порушення мукоциліарного транспорту, сприяє обструкції дрібних бронхів.

Все це спонукало нас вивчити сатурацію крові киснем (SaO_2) у хворих на туберкульоз легень залежно від різних чинників.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ступінь насичення артеріальної крові киснем вивчали у 485 хворих на туберкульоз легень, у 21 пацієнта із залишковими змінами після перенесеного туберкульозу легень (ЗЗТБЛ). Контрольну групу склали 37 здорових осіб. Визначення насичення артеріальної крові киснем проводили в лежачому положенні хворих за допомогою пульсоксиметра “Ютасокси-201”. Усім хворим проводили загальноклінічні, рентгенологічні та бактеріологічні дослідження. Цифровий матеріал піддавали статистичній обробці з використанням показника достовірності.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Залежно від поставленого конкретного завдання, SaO_2 вивчали у 485 хворих на туберкульоз легень. Зокрема, сатурацію крові киснем залежно від типу туберкульозного процесу та статі вивчали у 210 хворих і у 21 пацієнта із ЗЗТБЛ, як це показано у таблиці 1.

З таблиці 1 видно, що у хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБЛ), з рецидивами туберкульозу (РТБЛ) і хронічним туберкульозом легень (ХТБЛ), як і в осіб із залишковими змінами після перенесеного туберкульозу легень (ЗЗТБЛ) констатовано знижену сатурацію крові киснем порівняно зі здоровими особами (контрольна група). У пацієнтів з вираженою тривалістю процесу, тобто його хронізацією, насичення крові киснем закономірно знижувалося. Ця закономірність більш характерна для осіб чоловічої статі. Отже, хронізація туберкульозного процесу і передусім у чоловіків, сприяє зниженню сатурації крові киснем з відповідними негативними наслідками.

Це знайшло своє підтвердження при подальшому вивченні насичення гемоглобіну крові киснем у хворих з різними клінічними формами туберкульозу, як це показано в таблиці 2.

Отже, як видно з таблиці 2, із наростанням тривалості й поширеності легеневого процесу, туберкульозної інтоксикації, закономірно знижувалося насичення крові киснем, що зумовлено як органічними змінами в легенях, так і функціональним спазмом легеневих судин і проявлялось суб'єктивними й об'єк-

Таблиця 1. Сатурація крові киснем у хворих з різними типами туберкульозу легень ($M \pm m$), %

Група		Стать		Загалом
		чоловіча	жіноча	
контрольна (n=37)		97,93±0,18 (n=16)	98,67±0,14 (n=21)	98,38±0,27
Тип туберкульозного процесу	ВДТБЛ (n=88)	95,77±0,29* (n=60)	98,10±0,31 (n=28)	96,55±0,24*
	РТБЛ (n=62)	94,31±0,40*** (n=40)	96,51±0,49*** (n=20)	94,89±0,32***
	ХТБЛ (n=60)	92,30±0,79*** (n=46)	96,29±0,38*** (n=14)	93,09±0,65***
ЗЗТБЛ (n=21)		94,12±1,44* (n=12)	95,16±0,97*** (n=9)	94,31±0,97*

Примітки: 1. * – показник вірогідно відрізняється від таких контрольної групи;
2. ** – показник вірогідно відрізняється від таких на ВДТБЛ;
3. *** – показник вірогідно відрізняється від таких на РТБЛ.

Таблиця 2. Сатурація крові киснем у хворих з різними клінічними формами вперше діагностованого туберкульозу легень ($M \pm m$), %

SaO ₂ і частота пульсу	Клінічна форма			
	вогнищева (n=27)	інфільтративна (n=46)	дисемінована (n=37)	фіброзно-кавернозна (n=35)
SaO ₂	97,00±0,52	94,68±0,39*	93,97±0,38*	92,24±1,15*
Частота пульсу/хв	74±4,11	79±2,18	82±3,00	91±2,50*

Примітка. * – показник вірогідно відрізняється від такого при вогнищевому туберкульозі.

тивними змінами з боку легенево-серцевого апарату. Із зниженням сатурації крові киснем зростала частота пульсу і частота поверхневого дихання, як це показано при порівнянні хворих на вогнищевий та фіброзно-кавернозний туберкульоз легень, що свідчить про надмірну й неефективну роботу серця.

На ранніх стадіях туберкульозного процесу спостерігають порушення з боку легенево-серцевого апарату, оскільки серцево-судинна система надзвичайно чутлива до туберкульозної інтоксикації та артеріальної гіпоксемії. Ці порушення поглиблюються при наявності різних шкідливих чинників, передусім тютюнокуріння, що було підставою для вивчення сатурації крові киснем у 130 хворих на туберкульоз легень. Усі пацієнти чоловічої статі віком від 26 до 67 років. Курців було 72 (тривалість куріння становила не менше 5 років, інтенсивність тютюнокуріння складала понад 1 пачку на день), решта пацієнтів не курила. Обидві групи хворих були репрезентативними.

Результати насичення артеріальної крові киснем у хворих залежно від тютюнокуріння з різними типами туберкульозного процесу наведено в таблиці 3.

З приведеної таблиці видно, що у курців, хворих на туберкульоз, сатурація кисню була значно нижчою при

всіх типах туберкульозного процесу. Це закономірно, оскільки у заядливих курців часто спостерігають дифузний ендобронхіт, емфізему легень, а це призводить до виражених функціональних і органічних змін в бронхіальному дереві, до порушення функції зовнішнього дихання, передусім обструктивного і змішаного типів, а також гіпоксії. Однак отримані й неочікувані результати, зокрема у хворих-курців з різними типами туберкульозу легень, насичення крові киснем було майже однаково зниженим, що зумовлено як супутнім ендобронхітом, так і тим, що хворі на ХТБЛ і РТБЛ в останні роки менш інтенсивно курили.

Відомо, що при спокійному диханні анатомічний мертвий об'єм не перевищує 1/3 дихальної ємності. Коли дихання стає більш поверхневим, дихальна ємність зменшується, але анатомічний мертвий об'єм не зменшується, проте вміст корисного оксигенованого повітря знижується. Порожнини розпаду великих розмірів є своєрідним додатковим мертвим об'ємом, який негативно впливає на сатурацію крові киснем, що доведено при порівняльному дослідженні у 3 групах хворих, репрезентативних за віком, статтю, поширеністю вперше діагностованого туберкульозу легень, що наведено у таблиці 4.

Таблиця 3. Сатурація крові киснем у хворих на туберкульоз легень залежно від тютюнокуріння ($M \pm m$), %

Тип туберкульозного процесу	Відношення до куріння	
	курці	не курці
ВДТБЛ	91,67±0,47 (n=26)	97,05±0,39* (n=20)
РТБЛ	91,88±0,62 (n=21)	96,12±0,73* (n=19)
ХТБЛ	92,38±0,64 (n=25)	94,81±0,81* (n=19)
Разом	91,98±0,18 (n=72)	96,01±0,29* (n=58)

Примітка. * – показник вірогідно відрізняється між курцями і некурцями.

Таблиця 4. SaO₂ залежно від наявності та розмірів каверн (M±m), %

Кількість хворих і SaO ₂	Характеристика легеневого процесу		
	без розпаду	каверна розміром до 3 см	каверна діаметром 4 і більше см
Кількість хворих	41	33	18
SaO ₂	96,79±0,32	95,48±0,38*	93,75±0,61***

Примітки: 1. * – показник вірогідно відрізняється від такого без порожнини розпаду;

2. ** – показник вірогідно відрізняється від такого з кавернами до 3 см у діаметрі.

З таблиці видно, що у хворих на ВДТБЛ у фазі розпаду показник SaO₂ погіршувався, особливо при наявності порожнин розміром понад 4 см у діаметрі. Це зумовлено збільшенням анатомічного мертвого об'єму, погіршенням оксигенації альвеолярного повітря киснем і, як наслідок, зниженою сатурацією крові киснем. До того ж, більший мертвий об'єм, часте поверхневе дихання властиве хворим на тяжкі форми туберкульозу, зумовлює знижену альвеолярну вентиляцію. Це слід враховувати при проведенні комплексного лікування, зокрема при використанні патогенетичних засобів, лікувального пневмоперитонеуму. Зокрема, високе стояння діафрагми не утруднює акт дихання, оскільки із зменшенням екскурсії легень зменшується об'єм залишко-

вого повітря. Виражене посилення рухів діафрагми настає під час застосування пневмоперитонеуму. Повітря, котре розділяє діафрагму і печінку, сприяє скороченню діафрагми і посилює амплітуду дихальних рухів. Завдяки цим властивостям пневмоперитонеуму, у випадках, коли легенева паренхіма втрачає еластичність, а також при збільшенні об'єму залишкового повітря в легенях, покращується дихальна функція.

Вивчення SaO₂ в процесі антимікобактеріальної терапії проведено у 44 хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень чоловічої статі, віком від 25 до 56 років. Результати насичення крові киснем у цих пацієнтів представлено у таблиці 5.

Таблиця 5. Сатурація крові киснем у хворих на туберкульоз легень в процесі антимікобактеріальної терапії (M±m), %

Час дослідження	До лікування	Через 2–3 місяці АМБТ	Через 5–8 місяців АМБТ
Кількість хворих	44	44	44
SaO ₂	94,83±0,39	94,32±0,37	96,08±0,50*

Примітки: 1. * – показник вірогідно відрізняється від таких до лікування;

2. ** – показник вірогідно відрізняється від такого через 2–3 місяці лікування.

Отже, як видно з таблиці 5, через 2–3 місяці антимікобактеріальної терапії наступило незначне зниження сатурації крові киснем ($p > 0,05$), порівняно з показниками до лікування, хоч у більшості пацієнтів настали виражені позитивні суб'єктивні та об'єктивні зміни. Це може бути результатом репаративних процесів і, можливо, порушенням функції дихального центру внаслідок дії 5-компонентної антимікобактеріальної терапії. Оскільки в подальшому, наприкінці підтримуючої фази лікування спостерігали вірогідне зростання SaO₂ порівняно з показниками до і через 2–3 місяці лікування. Отже, передусім, в період інтенсивної фази лікування хворих на туберкульоз легень необхідно оптимально "забезпечити" їх чистим повітрям, покращити бронхіальну прохідність, навчити пацієнтів повільно глибоко дихати, а існуючу гіповолемію компенсувати введенням достатньої кількості рідини, збільшити венозний притік крові до серця обов'язковим горизонтальним положенням хворого у ліжку на весь період виражених явищ інтоксикації (не менше 1,5–2 місяці від початку лікування) [1].

ВИСНОВКИ 1. Сатурація крові киснем у хворих на туберкульоз легень, передусім у чоловіків, достовірно нижча, ніж у здорових осіб. Ступінь насичення крові киснем закономірно знижувався залежно від тривалості, поширеності туберкульозного процесу та величини деструкції.

2. У хворих на туберкульоз легень, які багато курять, різко знижена сатурація крові киснем незалежно від типу туберкульозного процесу. Отже, пропаганда боротьби з курінням серед населення взагалі й з хворими на туберкульоз зокрема повинна зайняти центральне місце при проведенні лікувально-профілактичних заходів, а вислів Всесвітньої організації охорони здоров'я необхідно доносити до кожної людини: "Куріння чи здоров'я – вибирайте самі".

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Фрайт, В. Легенева кровопостачання, гіпертензія і туберкульоз / В. Фрайт, О. Фрайт, Ю. Фрайт. – Дрогобич : "Відродження", 2001. – 291 с.
2. Новикова Н. Дисфункція ендотеліа – нова мишень медикаментозного впливу при серцево-судинних захворюваннях / Н. Новикова // Врач. – 2005. – № 8. – С. 51–53.
3. Hida W. Pulmonary hypertension in patient with chronic obstructive pulmonary disease. Recent advances in pathophysiology and management / W. Hida // Respirology. – 2002. – № 7. – P. 3–13.
4. Lee S. D. Cigarette smoke extract induces endothelin-1 via protein kinase C in pulmonary artery endothelial cell / S. D. Lee // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2001. – 281. – P. 403–411.
5. Слєпченко Н. С. Вплив паління на функцію зовнішнього дихання, показників якості життя в підлітків / Н. С. Слєпченко // Новости медицины и фармации. Аллергология и пульмонология. – 2008. – № 246. – С. 21–24.

Отримано 29.10.12

СТАН СУПУТНЬОЇ ХРОНІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ ТА РЕАКТИВНИЙ АРТРИТИ

СТАН СУПУТНЬОЇ ХРОНІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ ТА РЕАКТИВНИЙ АРТРИТИ – Метою роботи було вивчити особливості супутньої патології у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, та порівняти отримані результати з такими ж при реактивному артриті. Обстежено 60 пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом та 30 дітей із реактивним артритом. Встановлено, що супутню хронічну патологію реєструють у 100 % хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. У цих дітей найчастіше спостерігають захворювання опорно-рухового апарату, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, ЛОР-органів та очей. Порівняно з хворими із реактивним артритом, у дітей із ювенільним ревматоїдним артритом частіше реєструють захворювання опорно-рухового апарату, ЛОР-органів та очей.

СОСТОЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ – Целью работы было изучить особенности сопутствующей патологии у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом, и сравнить полученные результаты с такими же при реактивном артрите. Обследовано 60 пациентов с ювенильным ревматоидным артритом и 30 детей с реактивным артритом. Установлено, что сопутствующая хроническая патология регистрируется у 100 % больных ювенильным ревматоидным артритом. У этих детей часто наблюдаются заболевания опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, ЛОР-органов и глаз. В сравнении с больными реактивным артритом, у детей с ювенильным ревматоидным артритом чаще регистрируются заболевания опорно-двигательного аппарата, ЛОР-органов и глаз.

THE STATE OF CONCOMITANT CHRONIC PATHOLOGY IN PATIENTS WITH JUVENILE RHEUMATOID AND REACTIVE ARTHRITIS IN CHILDREN – The aim of the research was to study peculiarities of concomitant pathology in patients with juvenile rheumatoid arthritis and compare results with similar special features in patients with reactive arthritis. The study involved 60 patients with juvenile rheumatoid arthritis and 30 children with reactive arthritis. It was found out that concomitant chronic pathology is recorded in 100 % of patients with juvenile rheumatoid arthritis. In these children often observed diseases of the musculoskeletal system, the gastrointestinal tract, the cardiovascular system, otolaryngological organs and eyes. In comparing with reactive arthritis, in children with juvenile rheumatoid arthritis more frequently are recorded diseases of the musculoskeletal system, otolaryngological organs and eyes.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, реактивний артрит, супутня хронічна патологія, діти.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, реактивный артрит, сопутствующая хроническая патология, дети.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, reactive arthritis, concomitant chronic pathology, children.

ВСТУП Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) – хронічне запальне захворювання суглобів невідомої етіології з переважним ураженням периферичних суглобів за типом прогресуючого симетричного ерозивно-деструктивного поліартриту, що характеризується складним автоімунним патогенезом, неухильно прогресуючим перебігом, можливим залученням у про-

цес внутрішніх органів та частим розвитком інвалідності у дітей [1–3].

За даними офіційної статистики, в Україні поширеність ЮРА серед дітей у 2008 році складала 0,34 (2700 дітей), у 2009 році – 0,37 (3084 дітей) та в 2010 році – 0,36 (2987 дітей) випадків на тисячу дитячого населення. Показники захворюваності на ЮРА відрізняються в різних регіонах України. Найвищі показники у 2010 році відзначали в Києві (0,50), Полтавській (0,55), Миколаївській (0,47) та Черкаській (0,49) областях [4].

Актуальність та соціальна значимість цієї проблеми визначають не лише частотою захворюваності та поширеності, тяжкістю перебігу, недостатньою ефективністю лікувальних заходів, але і наслідками перебігу хвороби – погіршенням якості життя, високим відсотком інвалідності, зростанням непрацездатної популяції в Україні, скороченням тривалості життя [5–7].

За даними літератури та особистих спостережень, у дітей, хворих на ЮРА, є певні особливості формування супутньої хронічної патології, що, безумовно, впливає на подальший перебіг захворювання [8–10]. Тому метою роботи було вивчити структуру супутньої патології у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит та порівняти отримані результати з такими ж при реактивному артриті (РеА).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Представлене наукове дослідження ґрунтується на результатах, отриманих при обстеженні 90 дітей на базі комунальної установи Тернопільської обласної ради “Тернопільська обласна комунальна дитяча клінічна лікарня”, Тернопільської міської дитячої комунальної лікарні. Основну групу склали 60 хворих на ЮРА, групу порівняння – 30 осіб з РеА. Обрані групи були співставимі за статтю, віком та національністю. Тривалість хвороби в основній групі становила $(2,6 \pm 0,4)$ року, в групі порівняння – $(14,5 \pm 4,6)$ дня.

Критерії включення пацієнтів в основну групу дослідження:

- наявність 4 та більше із 7 діагностичних критеріїв, передбачених наказом МОЗ України № 362 від 19.07.2005 р. “Про затвердження Протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей”;

- початок ЮРА у віці до 16 років;
- інформована згода батьків на участь їх дітей у обстеженні.

Критерії включення дітей у групу порівняння:

- клінічні прояви артрити через 1–4 тижні після перенесеної носоглоткової інфекції;
- інформована згода батьків на участь дітей у дослідженні.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали загальноприйнятими методами параметричної і непараметричної статистики. Для кожної вибірки розраховували середню величину M і середню

помилку m , отримані дані опрацьовували методом варіаційної статистики. Різницю відносних величин оцінювали методом кутового перетворення Фішера (ц). Для порівняння середніх величин застосовували t -критерій Стьюдента для незалежних та залежних вибірок. За достовірність результатів брали відмінність при $p < 0,05$. Обчислення проводили з використанням пакета прикладних статистичних програм Microsoft Excel 2003, Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Обстеження дітей, хворих на ЮРА, виявило наявність супутньої хронічної патології у 100 % випадків. Аналіз структури захворюваності хворих основної групи наведено на рисунку 1.



Рис. 1. Структура супутньої патології у дітей, хворих на ЮРА.

Найбільшу частку в структурі супутньої захворюваності дітей, хворих на ЮРА, становила ортопедична патологія. Вона була представлена порушенням постави, сколіозом, плоскостопістю, кіфозом, остеохондрозом, деформаціями нижніх кінцівок та грудної клітки (табл. 1).

Серед захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), виявлених у 45 дітей, хронічний гастродуоденіт реєстрували в 21 дитини ((46,7±7,5) %), дискінезію жовчовивідних шляхів за гіпокінетичним типом – у 44 ((97,8±2,2) %) хворих. У (95,2±4,7) % хронічний гастродуоденіт поєднувався із дискінезією жовчовивідних шляхів і лише в одній дитині було діагностовано у якості самостійної нозологічної форми. У (6,7±3,8) % пацієнтів мікроскопія калу дозволила діагностувати лямбліоз.

У 29 хворих патологія серцево-судинної системи (ССС) характеризувалася наявністю пролапсу мітрального клапана ((79,3±7,7) %), додаткової хорди у порожнині лівого шлуночка ((31,0±8,7) %), порушенням ритму у вигляді передсердного ектопічного ритму ((10,3±5,7) %). Пролапс мітрального клапана I ступеня

Таблиця 1. Структура ортопедичної патології у дітей, хворих на ЮРА (n=58)

Нозологія	Кількість випадків	
	абс.	%, (M±m)
Порушення постави	58	100,0±0
Сколіоз	8	13,8±4,6
Плоскостопість	5	8,6±3,7
Кіфоз	4	6,9±3,4
Остеохондроз	2	3,4±2,4
Деформація нижніх кінцівок	2	3,4±2,4
Деформація грудної клітки	1	1,7±1,7

склав (82,6±8,1), II – (8,7±6,0), до 3 мм у поєднанні із мінімальною регургітацією – (8,7±6,0) %. Загалом частка регургітацій по мітральному клапану на тлі пролапсу становила (34,8±10,2) %.

Наявність хронічного тонзиліту ((82,1±7,4) %), викривлення носової перегородки ((17,9±7,4) %) та аденоїдів ((7,1±4,9) %) сформували структуру супутніх захворювань ЛОР-органів серед 28 пацієнтів. Хронічний компенсований тонзиліт діагностували у 26,1±9,4, субкомпенсований – у 60,9±10,4, декомпенсований – у (13,0±7,2) % хворих на ЮРА.

У таблиці 2 представлено структуру офтальмологічної патології в обстежених дітей, які страждають від ЮРА.

Таблиця 2. Структура офтальмологічної патології серед дітей, хворих на ЮРА (n=10)

Нозологія	Кількість випадків	
	абс.	%, (M±m)
Ангіопатія сітківки	3	30,0±15,3
Міопія	3	30,0±15,3
Гіперметропія	2	20,0±13,3
Астигматизм	2	20,0±13,3
Косоокість	2	20,0±13,3
Анізотропія	1	10,0±10,0
Катаракта	1	10,0±10,0

Серед ендокринних захворювань, виявлених у 8 хворих, найбільшу частку склав гіпоталамічний синдром пубертатного періоду – (50,0±18,9) %. Соматогенний субнаїзм реєстрували у 37,5±18,3, дифузний еутіреодний зоб – у (12,5±12,5) % пацієнтів.

Гематологічні порушення були представлені виключно дефіцитною анемією легкого ступеня змішаного генезу в 3 дітей. У 2 хворих виявлено дисметаболическу нефропатію, в одного хлопця – дистопію нирки, що сформувало рівень нефрологічної захворюваності. Серед хірургічних захворювань реєстрували пупкову грижу та гемангіому по одному випадку.

На рисунку 2 представлено структуру супутньої патології у хворих на РеА. Ортопедичну патологію, виявлену в 22 дітей, було представлено порушенням постави (100 %), плоскостопістю ((27,2±9,7) %), сколіозом ((18,2±8,4) %) та деформацією грудної клітки ((4,5±4,5) %).

Дискінезію жовчовивідних шляхів за гіпокінетичним типом реєстрували у 21 дитини (100 %), з них у 3 випадках поєднувалася із хронічним гастродуоденітом ((14,3±7,8) %).

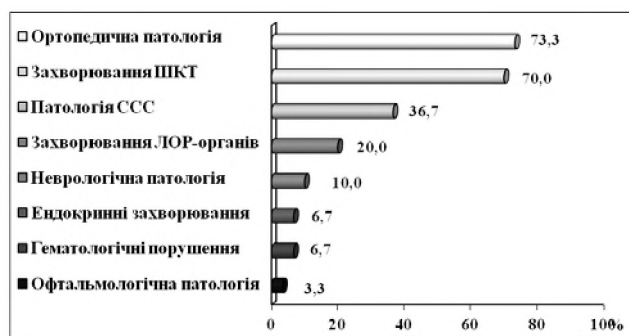


Рис. 2. Структура супутньої патології у дітей, хворих на РеА.

Патологію ССС було діагностовано у 11 хворих на РеА. Частку пролапсу мітрального клапана склали $54,5 \pm 15,7$, порушень ритму – $45,5 \pm 15,7$, додаткової хорди у лівому шлуночку – $36,4 \pm 15,2$, відкритого овального вікна – $(9,1 \pm 9,1)$ % дітей. В усіх виявлених випадках пролапс мітрального клапана був виключно I ступеня та без регургітації. Серед порушень ритму відмічали передсердний ектопічний ритм ($(40,0 \pm 24,5)$ %), міграцію водія ритму ($(40,0 \pm 24,5)$ %) та брадиаритмію ($(20,0 \pm 20,0)$ %).

Структура захворювань ЛОР-органів характеризувалася хронічним тонзилітом ($(83,3 \pm 16,7)$ %) та аденоїдами ($(33,3 \pm 21,1)$ %) у 6 дітей. Хронічний компенсований тонзиліт спостерігали в 3 ($(60,0 \pm 24,5)$ %) дітей, субкомпенсований – у 2 ($(40,0 \pm 24,5)$ %). Випадки декомпенсованого тонзиліту в дітей із РеА не реєстрували.

Наявність неврологічної патології була зумовлена неврозоподібним тиком, недиференційованим судомним синдромом та епілепсією в періоді тривалої ремісії по одному випадку.

Структуру ендокринних захворювань було представлено виключно затримкою соматичного розвитку в 2 дітей; гематологічних порушень – дефіцитною анемією легкого ступеня у 2 хворих; офтальмологічної патології – одним випадком ангиопатії сітківки.

Порівнюючи структуру супутньої патології у дітей основної та групи порівняння, було встановлено, що у дітей, хворих на ЮРА, достовірно частіше реєстрували ортопедичну та офтальмологічну патології, захворювання ЛОР-органів (табл. 3).

Таблиця 3. Порівняльний аналіз структури супутньої патології у хворих дітей

Супутня патологія	Основна група (n=60)		Група порівняння (n=30)		φ
	абс.	%, (M±m)	абс.	%, (M±m)	
Ортопедична патологія	58*	96,7±2,3*	22	73,3±8,2	3,22
Захворювання ШКТ	45	73,3±5,8	21	70,0±8,5	0,50
Патологія ССС	29	48,3±6,5	11	36,7±9,0	1,05
Захворювання ЛОР-органів	28*	46,7±6,5*	6	20,0±7,4	2,59
Офтальмологічна патологія	10*	16,7±4,9*	1	3,3±3,3	2,13
Ендокринні захворювання	8	13,3±4,4	2	6,7±4,6	1,00
Гематологічні порушення	3	5,0±2,8	2	6,7±4,6	0,33
Нефрологічні захворювання	3	5,0±2,8	–	–	–
Хірургічна патологія	2	3,3±2,3	–	–	–
Неврологічні захворювання	–	–	3	13,3±6,3	–

Примітка. * – достовірна різниця порівняно у двох групах дітей ($p < 0,05$; $\phi > 1,64$).

ВИСНОВКИ Як системне захворювання сполучної тканини, ЮРА характеризується ураженням не лише суглобів, але й інших органів та систем. Супутню хронічну патологію реєструють у 100 % хворих на ЮРА. Структура супутньої хронічної патології у цих дітей найчастіше представлена захворюваннями опорно-рухового апарату (96,7 %), шлунково-кишкового тракту (75,0 %), серцево-судинної системи (48,3 %), ЛОР-органів (46,7 %) та очей (16,7 %). У дітей із ЮРА, порівняно з хворими на РеА, частіше реєструють захворювання опорно-рухового апарату, ЛОР-органів та очей ($p < 0,05$).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волосовец А. П. Сочетание пероральной и местной терапии в лечении ювенильного ревматоидного артрита / А. П. Волосовец, С. П. Криволюстов // Актуальные вопросы педиатрии. – 2008. – № 4 (21). – С. 106–108.
2. Волосовец А. П. Актуальные вопросы безопасности применения нестероидных противовоспалительных средств в педиатрической ревматологии / А. П. Волосовец // Таврический медицинско-биологический журнал – 2007. – Т.10, № 2. – С. 108.
3. Омельченко Л. И. Опыт применения диклофенака при ревматоидном артрите у детей / Л. И. Омельченко // Здоров'я України. – 2007. – № 18/1. – С. 86–87.

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.10.2012 № 832 "Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит". – Київ, 2012. – 38 с.

5. Oen K. Early outcomes and improvement of patients with juvenile idiopathic arthritis enrolled in a Canadian multicenter inception cohort / K. Oen, C. M. Duffy, S.M. Tse // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2010. – Vol. 62, № 4, P. 527–36.

6. Sawhney S. Outcome measures in pediatric rheumatology / S. Sawhney, M. Agarwal // Indian J. Pediatr. – 2010. – Vol. 77, № 10. – P. 1183–1189.

7. Quality of life of patients with rheumatoid arthritis undergoing out-patient treatment with TNF inhibitors / L. C. Lison, V. B. Dominguez, J. L. Fernandez [et al.] // Farm. Hosp. – 2008. – Vol. 32, № 3. – P. 178–181.

8. Бережний В. В. Характеристика клінічного перебігу ювенільного ревматоїдного артриту на сучасному етапі / В. В. Бережний, Т. В. Марушко // Здоров'я жінки. – 2005. – № 4 (25). – С. 172–175.

9. Бережний В. В. Особливості клінічного перебігу ревматоїдного артриту у дітей підліткового віку / В. В. Бережний, Т. В. Марушко, Ю. В. Марушко // Здоров'я ребенка. – 2006. – № 1. – С. 23–26.

10. Ковальчук Т. А. Структура супутньої патології у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом / Т. А. Ковальчук // Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания : IV конгресс педиатров стран СНГ, 25–26 апреля 2012 г. : сб. материалов конгр. – Львов, 2012. – С. 159.

Отримано 17.01.13

РОЛЬ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ ПРОГРЕСУВАННІ ПЕЧІНКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ

РОЛЬ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ ПРОГРЕСУВАННІ ПЕЧІНКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ – При наявності метаболічного синдрому у хворих на цироз печінки у клінічній симптоматиці зафіксували більше вираження астено-вегетативного синдрому і печінкової енцефалопатії, при лабораторному обстеженні – більше вираження цитолітичного і холестатичного синдромів. Метаболічний синдром при цирозі печінки призводить до погіршення стану хворих і може негативно впливати на подальший прогноз щодо тривалості та якості життя.

РОЛЬ МЕТАБОЛІЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ – При наличии метаболіческого синдрома у больных циррозом печени в клинической симптоматике зафиксировали более выраженные астено-вегетативный синдром и печеночную энцефалопатию, при лабораторном обследовании – более значимые проявления цитолитического и холестатического синдромов. Метаболіческий синдром при циррозе печени приводит к ухудшению состояния больных и может негативно влиять на дальнейший прогноз относительно продолжительности и качества жизни.

THE ROLE OF METABOLIC SYNDROME IN THE PROGRESSION OF LIVER PATHOLOGY – We recovered more expression of asthenic-vegetative syndrome and hepatic encephalopathy at a laboratory examination – more expression of cytolytic and cholestatic syndromes in the patients with liver cirrhosis and metabolic syndrome. Metabolic syndrome at liver cirrhosis leads to deterioration of patients' state and can negatively affect on the duration and quality of life.

Ключові слова: цироз печінки, метаболічний синдром, клінічна симптоматика.

Ключевые слова: цирроз печени, метаболіческий синдром, клиническая симптоматика.

Key words: liver cirrhosis, metabolic syndrome, the clinical symptoms.

ВСТУП Концепція метаболічного синдрому (МС) почала розвиватися з 1988 року, коли G. Reaven висунув гіпотезу, згідно з якою інсулінорезистентність (ІР), абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія, атерогенна дисліпідемія, ішемічна хвороба серця є проявами окремого патологічного стану, який він запропонував назвати "синдромом Х".

У 2005 році Міжнародна федерація діабету запропонувала критерії діагностики МС, згідно з якими для встановлення діагнозу достатньо трьох факторів ризику, один з яких абдомінальне ожиріння. Отже, МС – це симптомокомплекс взаємопов'язаних порушень вуглеводного і жирового обміну, регуляції артеріального тиску і функції ендотелію, зумовлений зниженням чутливості тканин до інсуліну (ІР) [1].

Основними чинниками, що зумовлюють виникнення і прогресування МС, є надмірне харчування та обмежена рухова активність. Зловживання вуглеводами, особливо рафінованими, стимулює вивільнення інсуліну, що на тлі зниженої фізичної активності зменшує транслокацію транспортерів глюкози в м'язи. Підвищене надходження вуглеводів з їжею на тлі зниження енергетичних витрат та можливостей печінки і м'язів депонувати глюкозу у вигляді глікогену зумовлює гіперглікемію та стимулює процеси утворення

жиру. Жирова тканина активно впливає на гормональний баланс в організмі. Гормональні зміни сприяють посиленню ІР та порушенню метаболізму глюкози й ліпідів [1, 5].

Розвиток стеатозу печінки є початковою відправною точкою МС. Сама печінка відіграє важливу роль у прогресуванні МС шляхом впливу на ІР. Збільшення частки жиру в печінці зменшує депо глікогену й призводить до гіперглікемії, яка, у свою чергу, зумовлює гіперінсулінемію [8]. Відомо, що метаболізм гормонів та біологічно активних речовин відбувається в печінці. Одне проходження інсуліну через печінку в нормі інактивує до 40 % інсуліну. За стеатозу печінки порушується метаболізм гормонів, знижується інактивація інсуліну. Таким чином запускається одна з головних патогенетичних ланок МС – гіперінсулінемія [4, 6].

Стеатоз та стеатогепатит порушують процеси жовчоутворення та жовчовиділення, що негативно впливає на екскрецію ліпідів із жовчю. Зниження інтенсивності холатотворення та екскреції компонентів жовчі у жовчовивідні шляхи призводить до дисліпідемії. Гіперглікемія та дисліпідемія – головні біохімічні критерії МС [3]. Таким чином, висока частота стеатозу печінки та неалкогольного стеатогепатиту, збільшення кількості хворих на ожиріння, цукровий діабет, дисліпідемії вказують на те, що МС одна з актуальних міждисциплінарних проблем [2, 7].

Тому метою роботи було проаналізувати наявність факторів ризику МС у хворих на цироз печінки (ЦП), вивчити особливості перебігу ЦП при наявності МС.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для виконання поставлених завдань обстежено 101 хворого на ЦП, контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (ПЗО), які були репрезентативні з основною за віком і статтю. Середній вік обстежених хворих був (56,0±1,1) року. Превалювали особи чоловічої статі – 61 (60,4 %), жінок було 40 (39,6 %). Алкогольну етіологію спостерігали у більшості обстежених (51,5 %), вірусну – в 32,7 %, у решти – етіологію не було встановлено (криптогенний ЦП).

Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних даних. Діагноз встановлювали за класифікацією Міжнародної робочої групи і Всесвітнього конгресу гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994) та МКХ. Хворих на вірусний цироз печінки (ВЦП) було включено в дослідження за умови відсутності маркерів активності вірусної інфекції. При наявності тяжкої супутньої патології або виражених ускладнень ЦП хворих у дослідження не включали.

Для оцінки клінічної симптоматики печінкової патології використовували таку шкалу: відсутність симптому – 0 балів, незначне вираження – 1 бал, помірне – 2 бали, значне – 3 бали.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При аналізі наявності факторів ризику МС у хворих на ЦП виявили абдомінальне ожиріння у 31 хворого

(30,7 %), зміни показників ліпідограми, зокрема зниження рівня ХС ЛПВГ (у жінок – менше 1,29 ммоль/л, у чоловіків – нижче 1,03 ммоль/л) – у 41 пацієнта (40,6 %), підвищення рівня ХС ЛПНГ (понад 3 ммоль/л) – у 25 (24,8 %), рівня ТГ (більше 1,7 ммоль/л) – у 18 (17,9 %) осіб. Поряд із цим АГ (систоличний тиск вище 130 мм рт. ст., діастолічний – більше 85 мм рт. ст.) діагностували у 35 хворих (34,7 %); гіперглікемію спостерігали у 12 пацієнтів (11,9 %). Три фактори ризику були наявні у 36 хворих на ЦП (35,6 %), в яких виявили МС. Для проведення порівняння показників, які вивчали, хворих на ЦП при наявності МС об'єднали в групу М (36 осіб), хворих на ЦП без МС – у групу Ц (65 осіб).

МС діагностовано у 36 хворих на ЦП згідно з рекомендаціями 2005 року. Середній вік хворих на ЦП із МС становив (58,8±1,3) року, чоловіків і жінок було по 18 осіб (поряд із цим серед усіх обстежених хворих на ЦП превалювали особи чоловічої статі – 60,4 %). МС діагностовано у 45 % жінок, хворих на ЦП, і 29,5 % чоловіків. Таким чином, у жінок з діагнозом ЦП МС виявляли в 1,5 раза частіше, ніж у чоловіків.

Залежно від етіології ЦП частка пацієнтів із МС від усіх хворих з даною етіологією становила: при алкогольній – 26,9 %, вірусній – 48,5 %, криптогенному ЦП – 46,1 %.

Серед хворих на алкогольний цироз печінки (АЦП) відсоток пацієнтів із МС виявився найменшим, що,

можливо, пояснюється тим, що в цій етіологічній групі переважають чоловіки, серед яких МС діагностують з меншою частотою. При криптогенному ЦП, ймовірно, причиною розвитку ЦП можна вважати неалкогольну жирову хворобу печінки в указаних 46,1 %.

У клінічній симптоматиці хворих на ЦП із МС превалювали астено-вегетативний і диспепсичний синдроми. Виявлено вірогідну різницю вираження астено-вегетативного синдрому і печінкової енцефалопатії, які переважали у хворих із МС ($p < 0,05$).

У показниках гемограми спостерігали односпрямовані зміни без вірогідної різниці в групах М і Ц.

Аналіз рівня основних біохімічних показників у хворих на ЦП груп М і Ц виявив їх вірогідні відмінності від контрольних з достовірною міжгруповою різницею рівнів прямого білірубину, АЛТ і лужної фосфатази ($p < 0,05$) (табл. 1).

Отже, при наявності МС у хворих на ЦП спостерігають більш виражені цитолітичний і холестатичний синдроми.

Аналіз ліпідограми продемонстрував наявність вірогідних змін показників у хворих на ЦП із МС і тільки тенденцію до зниження рівня ХС ЛПВГ у хворих без МС з наявністю вірогідних міжгрупових відмінностей рівня тригліцеридів і ліпопротеїдів низької густини ($p < 0,05$) (табл. 2), що підтверджує наявність дисліпопротеїдемії у даній категорії хворих на ЦП.

Таблиця 1. Основні біохімічні показники у хворих на ЦП (M±m)

Група хворих	Показник				
	білірубін, ммоль/л	прямої білірубін, ммоль/л	АЛТ, мкмоль/л	АСТ, мкмоль/л	лужна фосфатаза, нмоль/л
ПЗО (n=20)	16,10±1,21	4,12±0,02	0,52±0,02	0,41±0,02	1170,12±102,01
ЦП (n=101)	55,72±5,57*	31,45±2,04*	0,81±0,05*	0,76±0,04*	2641,59±201,92*
Група М (n=36)	58,26±7,67*	37,62±3,36*	0,89±0,05*	0,74±0,07*	2870,10±195,44*
Група Ц (n=65)	54,23±5,29*	28,17±2,48*/**	0,72±0,05*/**	0,78±0,05*	2319,59±201,45*/**

Примітки: 1. * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$);

2. ** – різниця вірогідна порівняно з показником у групі М ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Показники ліпідограми у хворих на ЦП (M±m)

Група хворих	Показник			
	загальний холестерин, ммоль/л	тригліцериди, ммоль/л	ліпопротеїди низької густини, ммоль/л	ліпопротеїди високої густини, ммоль/л
ПЗО (n=20)	4,45±0,11	1,35±0,15	2,22±0,15	1,32±0,12
ЦП (n=101)	4,22±0,34	1,26±0,13	2,65±0,72*	1,16±0,29*
Група М (n=36)	4,81±0,29	1,49±0,08*	2,85±0,18*	1,02±0,06*
Група Ц (n=65)	4,11±0,24	1,22±0,09**	2,44±0,20	1,21±0,10**

Примітки: 1. * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$);

2. ** – різниця вірогідна порівняно з показником у групі М ($p < 0,05$).

ВИСНОВОК МС виявляли в 1,5 раза частіше серед жінок, хворих на ЦП, ніж серед чоловіків. У пацієнтів із ЦП при наявності МС у клінічній симптоматиці зафіксували більше вираження астено-вегетативного синдрому і печінкової енцефалопатії, з лабораторних – більше вираження цитолітичного і холестатичного синдрому. Отже, МС при цирозі печінки призводить до погіршення стану хворих і може негативно впливати на подальший прогноз щодо тривалості та якості життя хворих.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні особливостей терапії хворих на ЦП при наявності МС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Звенигородская Л. А. Метаболический синдром: основы патогенеза, исследования в будущем / Л. А. Звенигородская // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. – 2007. – № 1 – С. 5–7.
2. Клинико-морфологические особенности неалкогольного стеатогепатита / Х. Х. Мансуров, Г. К. Мироджов, Ф. Х. Мансуров.

рова [и др.] // Клиническая медицина. – 2005. – Т. 83, № 4. – С. 37–40.

3. Медведь В. И. Діабетична гепатопатія / В. И. Медведь, И. М. Грицай // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 1 (15). – С. 95–99.

4. Мельникова Н. В. Изменение печени у больных с метаболическим синдромом / Н. В. Мельникова, Л. А. Звенигородская, С. Г. Хомерики : тезисы VII съезда Научного общества гастроэнтерологов России, посвященного 40-летию Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии. – М., 2007. – С. 401.

5. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома / О. Н. Корнеева, О. М. Драпкина,

А. О. Буеверов, В. Т. Ивашкин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 4. – С. 21–24.

6. Соломенцева Т. А. Неалкогольный стеатогепатит: механизмы развития, диагностика, лечение / Т. А. Соломенцева // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 6 (20). – С. 25–29.

7. Bjelakovic G. Diabetes mellitus and digestive disorders / G. Bjelakovic, A. Nagorni // Acta Fac. Med. Naiss. – 2005. – Vol. 22 (1). – P. 43–50.

8. Histological characteristics and prognosis in patients with fatty liver / S. Dam—Larsen, M. B. Franzmann, P. Christoffersen [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40, № 4. – P. 460–467.

Отримано 26.10.12

РОЛЬ ЗМІН МАКРО- ТА МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО СТАТУСУ ОРГАНІЗМУ В ҐЕНЕЗІ ТА ПРОГРЕСУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

РОЛЬ ЗМІН МАКРО- ТА МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО СТАТУСУ ОРГАНІЗМУ В ҐЕНЕЗІ ТА ПРОГРЕСУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ – Метою роботи стало дослідити особливості стану мікроелементного складу сироватки крові у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості її перебігу. Обстежено 107 дітей з бронхіальною астмою в стадії загострення віком від 10 до 18 років. Діагноз верифікували згідно з Протоколом діагностики і лікування бронхіальної астми у дітей. За результатами застосування астмотесту-контролю (GINA, 2011 р.) щодо рівня контрольованості бронхіальної астми, дітей було поділено наступним чином: 34 (31,8 %) – із контрольованою, 47 (43,9 %) – із частково контрольованою та 26 – із неконтрольованою бронхіальною астмою. Визначання мікроелементів сироватки крові проводили методом атомно-абсорбційної спектроскопії. Клінічна реалізація метаболічних та клітинних порушень у пацієнтів із різним ступенем контролю над бронхіальною астмою відбувалась на рівні мікро- та макроелементного забезпечення з порушенням функціонально-метаболічного стану бронхолегеневої системи. Установлено, що при різних ступенях контролю над бронхіальною астмою зміни стосувались зниження вмісту магнію, цинку при надлишковій кількості міді та кальцію. При цьому найбільш виражені прояви диселементозів зафіксовано у пацієнтів із неконтрольованою бронхіальною астмою. Саме при неконтрольованій бронхіальній астмі спостерігають виражені гіпоксичні зміни, енергетичний дефіцит, гіперреактивність бронхів, як результат підвищення стресогенної реакції на антиген, зниження антиоксидантного захисту ферментативних систем, дисфункція імунної системи. Виявлені зміни у макро- та мікроелементному складі крові значно знижують резервні можливості імунної системи, індукують хронізацію запального процесу в бронхах, що поглиблює тяжкість перебігу недуги, і у практиці потребує диференційної діагностики, комплексного лікування з урахуванням виявлених диселементозних станів.

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА В ҐЕНЕЗЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ – Целью нашей работы стало исследование особенностей состояния микроэлементного состава сыворотки крови у детей, больных бронхиальной астмой в зависимости от тяжести ее течения. Исследовано 107 детей с бронхиальной астмой в стадии обострения возрастом от 10 до 18 лет. Диагноз верифицировали согласно Протоколу диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей. По результатам предложенного астмотеста-контроля (GINA, 2011) касательно уровня контролированности бронхиальной астмы, дети были распределены следующим образом: 34 (31,8 %) – с контролируемой, 47 (43,9 %) – частично контролируемой и 26 – с неконтролируемой бронхиальной астмой. Исследование микроэлементов сыворотки крови проводили методом атомно-абсорбционной спектроскопии. Клиническая реализация метаболических и клеточных нарушений у пациентов с разной степенью контроля бронхиальной астмы происходила на уровне микро- и макроэлементного обеспечения с нарушением функционально-метаболического состояния бронхолегочной системы. Установлено, что при разных степенях контроля бронхиальной астмы изменения касались снижения содержания магния, цинка при избыточных количествах меди и кальция. При этом наиболее выражены проявления дисэлементозов зафиксированы у пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой. Именно при неконтролируемой бронхиальной астме наблюдаются вы-

раженные гипоксические изменения, энергетический дефицит, гиперреактивность бронхов, как результат повышения стрессогенной реакции на антиген, снижения антиоксидантной защиты ферментативных систем, дисфункция иммунной системы. Виявленние изменения в макро- и микроэлементном составе крови значительно снижают резервные возможности иммунной системы, индуцируют хронизацию воспалительного процесса в бронхах, что усугубляет тяжесть течения заболевания, что на практике требует дифференцированной диагностики, комплексного лечения с учетом выявленных дисэлементозных состояний.

ROLE OF CHANGES OF MACRO-AND MICROELEMENT STATUS OF THE ORGANISM IN THE GENESIS AND PROGRESSION OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN – The aim of the work was to study the macro-and microelements characteristics of the state of the blood serum of children with asthma, depending on the severity. There were examined 107 children aged from 10 to 18 years with asthma in the acute stage. The diagnosis was verified by the Protocol of diagnosis and treatment of asthma in children. The results of the proposed asthma control test (GINA, 2011) to the level of asthma control the children were distributed as follows: 34 (31.8 %) – with controlled, 47 (43.9 %) – partly controlled and 26 – with uncontrolled bronchial asthma. Investigation of serum trace elements were determined by atomic absorption spectrophotometry. Clinical implementation of metabolic and cellular abnormalities in patients with varying degrees of asthma control occurs at the level of micro-and macroelements software in violation of the functional-metabolic state of bronchopulmonary system. It was found that with varying degrees of control of asthma changes were reduction of magnesium, zinc, when excessive amounts of copper and calcium. We show some dyselements in patients with control bronchial asthma. The most pronounced manifestation dyselements were documented in patients with uncontrolled asthma. It is with same uncontrolled asthma, there are marked hypoxic change, energy shortage, bronchial hyperreactivity, as a result of increasing stress level of response to an antigen, reduce antioxidant enzyme systems, immune system dysfunction. This changes in the macro-and microelement composition of the blood significantly reduce the reserves of the immune system, chronic inflammatory processes in the bronches, which exacerbates the severity of the disease, which in practice requires a differential diagnosis, comprehensive treatment based on identified dyselements states.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, макро- та мікроелементи.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, макро- и микроэлементы.

Key words: children, bronchial asthma, macro- and microelements.

ВСТУП В міру зростання алергологічної патології у дитячій популяції на порядок денний алерголога та педіатра все частіше виноситься питання доцільності дотримання пацієнтом принципу елімінаційної гіпоалергенної дієти (вимушеного виключення з раціону дитини із обтяженим алергологічним статусом продуктів, які є облігатними або ж причинно-значимими алергенами). Однак поряд із явним позитивним ефектом застосування елімінаційних дієт може призводити до екзогенної вітамінної та мікроелементної недостатності. І хоча субнормальна забезпеченість мікро-

нутрієнтами не супроводжується вираженою клінічною симптоматикою, однак значно знижує резервні можливості імунної системи, індукує хронізацію чи рецидивування уже існуючого патологічного процесу [1, 2, 4, 5, 9, 15, 16].

Фізіологічно макро- та мікроелементи є кофакторами металоензимів, забезпечують каталітичну активність клітин, стабілізацію макромолекул неферментного типу, регулюють антиоксидантний захист, процеси детоксикації, тканинного дихання, а також потенціюють в організмі дію вітамінів та гормонів, беруть активну участь у синтезі білків, дефіцит яких значною мірою уповільнює процес одужання. За таких умов дисбаланс хімічних елементів слугує відправною точкою або супроводжує розвиток практично всієї, у тому числі й алергологічної патології у дітей [5, 11, 12].

Бронхіальна астма – це хронічне захворювання із складним багатокомпонентним механізмом розвитку та прогресування. Значне зростання її поширеності в дитячій популяції (за даними ВООЗ, останніх 10 років близько 18 %) зумовлює необхідність пошуку нових можливостей її профілактики та лікування із врахуванням особливостей дитячого організму, в тому числі й гормонального та елементного статусу. Втім досліджень щодо вмісту есенціальних макро- та мікроелементів у дітей із БА не так багато, вони носять фрагментарний характер, не мають систематизованого підходу. Приведені вище дані визначили мету нашої роботи: дослідити особливості стану мікроелементного складу сироватки крові у дітей, хворих на БА, залежно від тяжкості її перебігу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 107 дітей віком від 10 до 18 років, хворих на БА, в стадії загострення. Діагноз верифікували згідно з Протоколом діагностики і лікування БА у дітей (№ 767 від 27.12.2005 р.). За результатами застосування астмотесту-контролю (GINA, 2011) щодо рівня контрольованості БА, дітей було поділено наступним чином: 34 (31,8 %) – із контрольованою (КБА), 47 (43,9 %) – із частково контрольованою (ЧКБА) та 26 (24,3 %) – із неконтрольованою бронхіальною астмою (НКБА). Контрольовану групу склали 10 практично здорових дітей аналогічного віку. Визначення мікроелементів сироватки крові прово-

дили методом атомно-абсорбційної спектроскопометрії (О. Г. Бабенко, 1996). Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою стандартної комп'ютерної програми Microsoft Excel 97 та Statistica 5,0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Проведені нами дослідження встановили значний дисбаланс мікро- та макроелементів у сироватці крові дітей, які страждають від БА, причому визначено чітку залежність їх рівня від ступеня контролю над захворюванням (табл. 1).

Так, визначення рівня цинку в золі крові показало, що в цілому в дітей із БА спостерігали достовірне зниження цього мікроелемента ($p_n < 0,001$) та його залежність від ступеня контролю над захворюванням. При цьому в дітей із НКБА вміст цинку складав $(0,52 \pm 0,02)$ мг% і був найнижчим та достовірно різнився від аналогічного показника у здорових та дітей із КБА ($p < 0,001$). Такий результат є доволі показовим, оскільки відомо, що з недостатністю цинку пов'язане зниження антиоксидантного захисту ферментативних систем та формування адекватної відповіді організму на дію алергенів при БА [1, 6, 8, 21]. Встановлено потужну імунomodulatory роль цинку, оскільки він стимулює розвиток Т-лімфоцитів у тимусі, дозрівання В-лімфоцитів до Ig-секретуючих клітин, а також CD4+ і CD8+ клітин, нормалізує співвідношення основних субпопуляцій Т-хелперів, індукує синтез інтерферону, захищає клітини від апоптозу, модулює активність природних кілерів, що надзвичайно важливо при БА [5, 7, 8]. В умовах дефіциту цинку глюкокортикоїди викликають швидку атрофію тимуса і лімфопенію. Поза тим цинк здатний блокувати синтез оксиду азоту, що індукується ІЛ-1, ІЛ-6, та в такий спосіб впливати на продукцію медіаторів запального процесу [14, 16, 20, 23]. Отже, гіпоцинкемію можна вважати одним із патогенетичних механізмів у розвитку БА в дітей, а різке зниження рівня цинку в дітей із НКБА може індукувати у них прозапальну Th-2-відповідь з вивільненням прозапальних цитокінів, що значно підвищує запальний процес та сприяє його хронізації.

Визначення вмісту міді в сироватці крові дітей, хворих на БА, виявило наявність вираженої гіперкуп-

Таблиця 1. Рівень макро- та мікроелементів у золі крові здорових та дітей із БА ($M \pm m$)

Показник	Здорові ¹ (n=10)	НКБА ² (n=26)	ЧКБА ³ (n=47)	КБА ⁴ (n=34)
Ca, мг%	1,21±0,42	4,95±0,47 $p_{1,2} < 0,05$	1,89±0,59 $p_{2,3} < 0,05$	1,94±0,44 $p_{2,4} < 0,05$
Mg, мг%	6,07±0,03	4,06±0,06 $p_{1,2} < 0,05$	4,10±0,15 $p_{1,3} < 0,05$	5,06±0,04 $p_{1,4} < 0,05$
Cu, мг%	0,48±0,05	0,91±0,03 $p_{1,2} < 0,001$	0,61±0,02 $p_{1,3} < 0,02$ $p_{2,3} < 0,001$	0,46±0,03 $p_{2,4} < 0,001$ $p_{3,4} < 0,05$
Zn, мг%	2,70±0,12	0,52±0,02 $p_{1,2} < 0,001$	0,83±0,02 $p_{1,3} < 0,001$	1,69±0,08 $p_{1,4} < 0,05$ $p_{2,4} < 0,001$ $p_{3,4} < 0,001$
Mn, мг%	0,039±0,005	0,052±0,005	0,047±0,005	0,051±0,004
Co, мг%	0,05±0,001	0,04±0,001	0,05±0,001	0,05±0,001

Примітка: p – вірогідність різниці показників по відношенню до величин у здорових (1) пацієнтів із неконтрольованою (2), частково контрольованою (3) та контрольованою бронхіальною астмою (4).

ремії у всіх пацієнтів із БА ($p_n < 0,001$) (табл. 1). При цьому найвищий рівень міді спостерігали у дітей із НКБА. Так, складаючи $(0,91 \pm 0,03)$ мг%, він не лише вірогідно перевищував такий у здорових ($p_n < 0,001$), але й аналогічні у пацієнтів із вищим ступенем контролю над захворюванням ($p < 0,001$). Наявність гіперкупремії у пацієнтів із БА певною мірою можна розглядати як захисну реакцію організму. Відомо, що мідь діє подібно до антитіл (Ig M), гормонів та ферментів, так як близько 90 % цього мікроелемента міститься у плазмі крові й входить до складу церулоплазміну – білка гострої фази запалення [2, 6, 10, 12]. Окрім цього мідь має легку імуномодулюючу дію. Важливим фактором збільшення концентрації міді у крові дітей із БА можна вважати її конкурентний антагонізм із цинком за спільні лігандні зв'язки під час її засвоєння [16, 18, 21, 22].

Аналіз результатів дослідження концентрації магнію у сироватці крові дітей із БА виявив, що вміст цього біоелемента у всіх обстежених дітей був достовірно знижений щодо групи порівняння ($p_n < 0,001$), причому найнижчі показники мали місце у дітей із НКБА (табл. 1). Так, рівень магнію у дітей цієї групи, становлячи $(4,06 \pm 0,06)$ мг%, був вірогідно нижчим від такого як у здорових ($p_n < 0,001$), так і у пацієнтів із ЧКБА ($p_1 < 0,05$). Наявність гіпомагніємії у дітей із БА можна вважати одним із важливих патогенетичних моментів, оскільки при дефіциті магнію у сироватці крові знижується вміст лімфоцитів та рівень нейтрофілів і моноцитів [13, 16, 21, 22]. Поза тим при гіпомагніємії може виникати відносна гіперестрогенія, що поглиблює тяжкість перебігу БА у дівчаток пубертатного віку [5, 10, 22]. Магній бере участь у процесах мембранного транспорту: за межами клітини здатний блокувати нейросинаптичну передачу, перешкоджаючи вивільненню ацетилхоліну, та впливати на продукцію наднирковими залозами катехоламінів, моделюючи їх фізіологічну реакцію на стресовий вплив. Саме тому магній, гальмуючи розвиток процесів збудження в ЦНС і знижуючи чутливість організму до зовнішніх подразників, виконує функцію природного антистресового фактора [13, 21, 22]. Дефіцит магнію у пацієнтів із БА призводить до зниження стресостійкості та виникнення гіперреактивності бронхів у відповідь на дію навіть незначних тригерних факторів.

Встановлено підвищення рівня кальцію у всіх обстежених із БА, порівняно зі здоровими ($p_n < 0,05$), причому найвиразніші зміни зафіксовано у дітей із НКБА. Складаючи $(4,95 \pm 0,47)$ мг%, показник рівня кальцію у дітей цієї групи був не лише вірогідно вищим від такого у здорових ($p_n < 0,05$), але й аналогічних у пацієнтів із КБА та ЧКБА ($p < 0,05$). Патологіологічне значення порушень клітинного гомеостазу кальцію полягає у тому, що він, створюючи умови для надлишкової активації вільнорадикального окиснення білків та ліпідів та порушуючи метаболізм цАМФ, бере активну участь у формуванні синдрому гіперреактивності бронхів, що є важливим патогенетичним моментом у розвитку БА.

Рівень кобальту та марганцю у дітей із БА не відрізнявся від такого у здорових (табл. 1).

Отже, проведене дослідження показало, що мікро- та макроелементний склад крові у пацієнтів із БА був

змінений, що проявлялось зниженням вмісту магнію, цинку при надлишковому вмісті міді й кальцію та відносно нормальних показниках кобальту та марганцю. При цьому найвираженіші зміни спостерігали у дітей із НКБА. Це можна пояснити тим, що саме при НКБА гіпоксичні зміни та енергетичний дефіцит є максимально вираженими, а об'єм базисної терапії, у тому числі й застосування базисної терапії, є найбільшим.

ВИСНОВКИ 1. При БА у дітей мають місце порушення в складі макро- та мікроелементів, що проявляються зростанням рівня міді, кальцію при одночасному дефіциті цинку та магнію.

2. Наявність дисбалансу в системі макро- та мікроелементів є одним із патогенетичних механізмів розвитку та прогресування БА у дітей. Клінічна реалізація метаболічних порушень у дітей із БА відбувається на рівні елементного забезпечення з порушенням функціонально-метаболічного стану бронхів і є залежною від варіанта перебігу недуги.

Перспективи подальших досліджень Наявність виявленого дисбалансу макро- та мікроелементів у дітей із БА та його залежність від ступеня контролю над захворюванням потребує вивчення можливості медикаментозної корекції цих порушень, що стане доповненням до базисної терапії БА.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абатуров А. Е. Микроэлементный баланс и противои-нфекционная защита у детей / А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2008. – № 1(10). – С. 47–50.
2. Абатуров А. Е. Роль микро- и макроэлементов в профилактике частых респираторных заболеваний у детей / А. Е. Абатуров, О. Н. Герасименко, Т. П. Квитницкая // Здоровье ребенка. – 2008. – № 5 (14). – С. 119–123.
3. Алексеева А. А. Применение современных витаминно-минеральных комплексов у детей с аллергическими болезнями / А. А. Алексеева, Р. М. Намазова-Баранова, Е. А. Вишнева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 126–130.
4. Антипкін Ю. Г. Стан здоров'я дітей в умовах дії різних екологічних чинників / Ю. Г. Антипкін // Мистецтво лікування. – 2007. – № 5. – С. 45–47.
5. Бут Г. А. Микроэлементы и их роль в обеспечении иммунного ответа / Г. А. Бут // Новости мед. и фармации. – 2008. – № 4(235). – С. 13.
6. Вильмс Е. А. Состояние минерального обмена и коррекция микроэлементозов у детей дошкольного возраста в крупном промышленном центре Западной Сибири / Е. А. Вильмс, Д. В. Турчанинов, Л. Я. Боярская [и др.] // Педиатрия. журн. им. Г. Н. Сперанского. – 2010. – № 1(89). – С. 81–86.
7. Волосовец А. П. К вопросу о роли цинка в клинической педиатрии / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов, Е. Ф. Черный [и др.] // Дитячий лікар. – 2012. – № 5 (18). – С. 37–39.
8. Горинова Ю. В. Метаболизм цинка в эпителии и при воспалении в дыхательных путях: основные механизмы и клинические мишени / Ю. В. Горинова, О. И. Симонова // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 1. – С. 35–38.
9. Горленко О. М. Екологічно зумовлені дефіцитні стани у дітей в умовах ендемічної зони та шляхи їх корекції / О. М. Горленко, О. Ю. Александров // Современная педиатрия. – 2009. – № 5 (27). – С. 129–133.
10. Громов И. А. Обеспеченность витаминами и минеральными веществами детей с аллергическими заболеваниями в современных условиях / И. А. Громов, Л. С. Намазова-Баранова, Р. М. Торшхоева // Педиатрическая фармакология. – 2008. – № 5 (3). – С. 76–81.

11. Делягин В. М. Дефицит витаминов и минералов у детей / В. М. Делягин // Российский педиатрический журнал. – 2006. – № 1. – С. 48–53.
12. Дука К. Д. Мікроелементози – формування та корекція при синдромі екологічної дезадаптації / К. Д. Дука // ПАГ. – 2008. – № 4(додаток). – С. 122–123.
13. Зайченко Я. О. Особливості мікроелементозів та цитокінового балансу в дітей, які проживають у різних екологічно несприятливих місцевостях / Я. О. Зайченко, І. В. Вальчук // Імунологія та алергологія. – 2008. – № 3 (додаток). – С. 63–65.
14. Коржинський Ю. С. Роль цинку в нормі та при патології / Ю. С. Коржинський, А. Є. Лісний // Здоровье ребенка. – 2009. – № 1(16). – С. 67–69.
15. Лотовська Т. В. Роль мікро- та макроелементів у реабілітації дітей, які часто хворіють / Т. В. Лотовська, А. Є. Левчук // Здоровье ребенка. – 2008. – № 6 (15). – С. 7–11.
16. Марушко Ю. В. Мікроелементи та стан імунітету у дітей / Ю. В. Марушко, О. О. Лісоченко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 2(13). – С. 28–31.
17. Марушко Ю. В. Характеристика елементного забезпечення дітей великого міста та сільської місцевості / Ю. В. Марушко, О. Л. Туринська, Т. І. Олефір // ПАГ. – 2008. – № 4(додаток). – С. 131–132.
18. Нагорная Н. В. Возможность коррекции минерального дисбаланса у детей, живущих в экологически неблагоприятных условиях / Н. В. Нагорная, А. В. Дубовая // Современная педиатрия. – 2010. – № 6 (34). – С. 54–59.
19. Савустьяненко А. В. Биологическая роль магния / А. В. Савустьяненко // Новости мед. фармации. – 2007. – 18 (225). – С. 20–21.
20. Сенаторова Г. С. Роль мікроелементів у перебігу рецидивуючого обструктивного бронхіту в дітей раннього віку / Г. С. Сенаторова, О. М. Цюра // Здоровье ребенка. – 2009. – № 2 (17). – С. 45–48.
21. Сміян О. І. Концентрація цинку, міді, магнію та кальцію в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, та її залежність від ступеня тяжкості захворювання / О. І. Сміян, В. О. Курганська, О. П. Мошнич // Педіатрія. – 2011. – № 5. – С. 7–10.
22. Сміян О. І. Аналіз вмісту окремих есенціальних мікроелементів при гострих обструктивних бронхітах у дітей раннього віку / О. І. Сміян, В. В. Слива, О. П. Мошнич // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 6. – С. 38–42.
23. Rink L. Zinc-altered immune function and cytokine production / L. Rink, H. Kirchner // J. Nutr. 2008. – Vol. 130. – P. 1407–1411.

Отримано 08.11.12

ЗАМІСНА ТЕРАПІЯ МЕНОПАУЗАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ У ЖІНОК З ФІБРОЗНО-КІСТОЗНОЮ МАСТОПАТІЄЮ

ЗАМІСНА ТЕРАПІЯ МЕНОПАУЗАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ У ЖІНОК З ФІБРОЗНО-КІСТОЗНОЮ МАСТОПАТІЄЮ – Менопаузальні розлади в поєднанні з фіброзно-кістозною мастопатією у жінок в пери- і менопаузальному віці негативно позначаються на психологічному самопочутті, стані серцево-судинної, нервової, уrogenітальної, кісткової систем і обміні речовин. Патогенетичною основою цих розладів є порушення синтезу гонадотропних гормонів, естрогенів, пролактину, гормонів щитоподібної залози. Складність цієї патології потребує пошуку нових безпечних засобів для її лікування. Під наглядом знаходилось 35 жінок у віці 43–50 років з клінікою менопаузальних розладів і фіброзно-кістозною мастопатією, підтвердженою ультразвуковим дослідженням. У всіх пацієнок до лікування визначали онкомаркери молочної залози (СА15-3), що були в межах норми. До і після лікування проводили гормональні дослідження (ЛГ,ФСГ,ТТГ), визначали вміст глюкози і ліпідів. Вміст гормонів і ліпідів до лікування був підвищений. З лікувальною метою протягом 3-х місяців застосовували фітопрепарати. Феминал призначали по 1 капсулі на день і тазалок™ по 30 крапель 3 рази на день. У результаті лікування відбувалась нормалізація виявлених розладів, органічних змін в молочних залозах і гормональному статусі.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН С ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ МАСТОПАТИЕЙ – Менопаузальные расстройства в сочетании с фиброзно-кистозной мастопатией у женщин в пери- и менопаузальном возрасте отрицательно сказываются на психологическом самочувствии, состоянии сердечно-сосудистой, нервной, уrogenитальной, костной систем и обмене веществ. Патогенетической основой этих расстройств есть нарушения синтеза гипофизарных гормонов, эстрогенов, пролактина, гормонов щитовидной железы. Сложность этой патологии требует поиска новых и безопасных средств для ее лечения. Под наблюдением находилось 35 женщин в возрасте 43–50 лет с клиникой менопаузальных расстройств и фиброзно-кистозной мастопатией, подтвержденной ультразвуковым исследованием. У всех пациенток до лечения определяли онкомаркеры молочной железы (СА15-3), которые находились в пределах нормы. До и после лечения проводили гормональные исследования (ЛГ, ФСГ, ТТГ), определяли содержание глюкозы и липидов. Содержание гормонов и липидов до лечения было повышено. С лечебной целью на протяжении 3-х месяцев применяли фитопрепараты. Феминал назначали по 1 капсуле в день и тазалок™ по 30 капель 3 раза в день. В результате лечения произошла нормализация обнаруженных расстройств, органических изменений в молочных железах и гормональном статусе.

REPLACEMENT THERAPY OF MENOPAUSAL DISORDERS IN WOMEN WITH FIBROCYSTIC MASTOPATHY – Menopausal disorders combined with fibrocystic mastopathy in peri- and menopausal women have a negative affect on the psychological well-being, cardiovascular, nervous, urogenital, skeletal systems and metabolism. Violation of gonadotrophins, neurogens, prolactin, thyroid hormones is pathogenetically confirmed of these disorders. Difficulty of this disease requires finding new safe drugs for treatment. 35 women 43-50 years old with the clinical manifestation of menopausal disorders and ultrasound confirmed fibrocystic mastopathy were under supervision. Determination of CA – 125 before treatment was performed for all women, the last was normal. Hormonal studies of LH, FSH, TSH, glucose and lipids levels were determined before and after treatment. Hormonal and lipids' level before treatment was increased. During three months herbals were prescribed for treatment. Feminal was administered by 1 capsule

per day and Tazalok by drops 3 times a day. Normalization of revealed hormonal disorders, organic changes in mammary glands was obtained as a result of prescribed treatment.

Ключові слова: замісна терапія, менопаузальні розлади, фіброзно-кістозна мастопатія.

Ключевые слова: заместительная терапия, менопаузальные расстройства, фиброзно-кистозная мастопатия.

Key words: replacement therapy, menopausal disorders, fibrocystic mastopathy

ВСТУП Актуальність проблеми менопаузи визначається демографічними передумовами – це подовження життя і, відповідно, продовження періоду, в якому жінка перебуває, при- і післяменопаузальному [13, 14]. Звідси якість життя жінок у період пре- і після менопаузи стає все більш гострою, і з роками не втрачає своєї значущості. Як відомо, у післяменопаузальному періоді в організмі жінки відмічається дефіцит естрогенів, що розвивається у результаті інволютивних процесів у репродуктивній системі з поступовим припиненням функції яєчників. Статеві гормони забезпечують не тільки репродуктивну функцію, але і процеси обміну речовин у всіх органах і системах, їх достатній вміст в крові надзвичайно важливий для доброго фізичного і психологічного самопочуття, нормального функціонального стану серцево-судинної системи, нервової, кісткової та інших систем [7, 8, 11]

Клінічний синдром пов'язаний з дефіцитом естрогенів, характеризується достатньо тяжкими нейровегетативними, психосоматичними й обмінно-ендокринними порушеннями. Поряд з судинною і неврологічною симптоматикою у вигляді припливів жару, пітливості, парестезій, нестабільності артеріального тиску, транзиторної тахікардії, зміною настрою, дефіцит естрогенів є причиною уrogenітальних розладів, які характеризуються атрофічними змінами в слизовій оболонці уретри і вагіни. У 40–60 % жінок виникають атрофічні вагініти та кольпіти, формується диспареунія, що призводить до сексуальних порушень, зниження якості життя і психологічних проблем. Нетримання сечі, цистити, уретрити є також наслідком дефіциту естрогенів.

Неспецифічні симптоми естрогенного дефіциту проявляються поліартралгією, міалгією, сухістю слизових гортані, очей [9]. Розвивається метаболічний синдром, що характеризується гіперліпідемією, гіперглікемією. Виникає також посилена резорбція кісткової тканини, що призводить до розвитку остеопорозу [5, 7].

Органічні зміни в органах малого таза розвиваються одночасно з патологією в молочних залозах, утворенням фіброзно-кістозної мастопатії (ФКМ). Патогенетичною основою розвитку мастопатії є порушення синтезу гонадотропних гормонів, естрогенів, пролактину, гормонів щитоподібної залози.

Пошук терапевтичних компонентів тканинно-селективної дії без гіперпластичного ефекту привів до вив-

чення фітопрепаратів, які в природних умовах виступають як селективні модулятори естрогенних рецепторів [10]. Ці препарати здатні здійснювати як естрогенну, так і антиестрогенну дію залежно від естрогенної насиченості організму.

Метою дослідження стало оптимізувати метод замісної терапії у жінок з пери- і післяменопаузальним періодом та фіброзно-кістозною мастопатією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У дослідженні взяли участь 35 пацієнок у віці 43–50 років з клінікою менопаузальних розладів, фіброзно-кістозною мастопатією, підтвердженою сонографічно. Для лікування клімактеричного синдрому жінки отримували негормональний фітоестроген “Фемікал”, що містить фітоестрогени – ізофлавоноїди, які за своєю структурою дуже близькі до гормону естрогену. Завдяки цій подібності ізофлавоноїди маскують недостаток естрогену і допомагають організму боротися з небажаними проявами менопаузи [4, 6, 12]. До складу фемікалу входить сухий екстракт червоної конюшини. Він містить 4 ізофлавоноїди. Крім ефективності, в боротьбі з менопаузальними розладами ізофлавоноїди фемікалу проявляють антиестрогенні властивості, що попереджують розвиток остеопорозу, а також сприятливо впливають на серцево-судинну систему жінки.

Фемікал приймали по 1 капсулі на день протягом 3 місяців. Проте його можна призначати до довготривалого використання протягом 2–3 років.

Для лікування фіброзно-кістозної мастопатії ФМК одночасно призначали фітокомплекс “Тазалок™” (ТОВ Універсальне агентство “Про-Фарма”), що являє собою фітокомпозицію з лікарських рослин і володіє високою лікувальною, профілактичною та біологічною активністю [3, 10]. Показанням для застосування цього препарату є дисгормональні гіперпроліферативні захворювання репродуктивної системи жінки, таких, як ФМК, гіперплазія ендометрію, полікістозні зміни яєчників, фіброміома матки. Лікувальний ефект проявляється не тільки у зменшенні больових відчуттів, вегетативних реакцій, але й при нормалізації естрогеннопрогестеронової рівноваги, що дозволяє рекомендувати його для лікування відносної або абсолютної гіперестрогенії.

До складу препарату входять льон, селера, петрушка, підмаренник, календула, лабазник, які завдяки високому вмісту флавоноїдів, терпеноїдів та фітоестрогенів, що проявляють антиестрогенну, прогестерономодельючу і антипроліферуючу дію на репродуктивні органи [8, 9]. Компоненти даного фітокомплексу мають протизапальну, протипухлинну, протинабрякову, седативну та резорбтивну дію при кістозних утвореннях в яєчниках і молочних залозах [1, 2].

При фіброзно-кістозній мастопатії тазалок призначали по 30 крапель 3 рази на день протягом 3 місяців.

Крім фітокомплексів, фемікалу, тазалоку пацієнтки отримували різноманітні комплекси синдромологічної терапії: седативні, кардіотропні, гіпотензивні препарати, комплекси вітамінів і кальцій.

Всім пацієнткам проводили сонографічне дослідження молочних залоз до лікування, а також через 3 місяці після лікування.

Обстеження включало: збір анамнезу, гінекологічний огляд, ультразвукову діагностику, проводили гор-

мональне дослідження – ЛГ, ФСГ, ТТГ, глюкози і ліпідограму.

Слід відмітити, що у 10 (28,5 %) пацієнок було діагностовано субклінічний гіпотиреоз на тлі аутоімунного тиреоїдиту. Рівень ЛГ і ФСГ знаходився на верхніх межах норми. У 15 (42 %) відмічено підвищення холестерину, тригліцеридів і ліпопротеїдів низької щільності. Визначали онкомаркери молочної залози (СА 15-3), які знаходились у межах норми. Ультразвукову діагностику молочних залоз оцінювали морфологічними особливостями, ступенем візуалізації ознак ФМК: величина кіст, інтенсивність фіброзних компонентів, стан молочних проток.

Клінічні прояви клімактеричного синдрому в жінок: вазомоторні симптоми – у 30 (85 %), емоційно-психічні – у 15 (42 %), кардіологічні (гіпертензія, кардіалгія) – у 11 (31 %), урогенітальні – у 7 (20 %).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Дані клініко-гормональних обстежень виявили гіпофункцію яєчників, що проявилась ановуляторними менструальними циклами – у 8 (22 %), олігоменореєю – у 17 (48 %), аменореєю – у 5 (14 %).

З початком прийому фітоестрогенів та фітомодуляторів естрогенових рецепторів протягом місяця послаблювались або зникали вегето-судинні симптоми, припливи, відчуття жару, пітливість, недомогання, урогенітальні прояви, покращувався сон. У пацієнок з ФМК зменшувалась мастопатія, набряк молочних залоз. У результаті прийому фемікалу в поєднанні з тазалоком™ гормональні дослідження показали відносно низькі показники ЛГ і ФСГ, а ліпідний спектр не змінився. Комплексний прийом фемікалу і тазалоку™ відзначився позитивними візуальними результатами динаміки органічних змін молочних залоз. Зменшення ехощільності фіброзних елементів – у 23 (65 %), частково редукція кіст – у 15 (42 %), а також діаметра – у 27 (77 %), або візуалізації – у 3 (8 %) молочних проток. Пацієнтки добре переносили фітоестрогени, побічні прояви були відсутні. У пацієнок з ФМК зменшувалась мастоденія, набряк молочних залоз. У результаті прийому фемікалу з тазалоком™ гормональні дослідження показали відносно низькі показники ФСГ і ЛГ, а ліпідний спектр крові не змінився. Комплексний прийом фемікалу і тазалоку™ відзначився позитивними візуальними результатами динаміки органічних змін молочних залоз – зменшення ехощільності фіброзних елементів – у 23 (65 %), часткова редукція кіст – у 15 (42 %), зменшення діаметра – у 27 (77 %), або візуалізації – у 3 (8 %) молочних проток.

Таким чином, проведені нами дослідження показали високу ефективність комплексного застосування фітопрепаратів “Фемікал” і “Тазалок™” у пацієнок з менопаузальними розладами і ФМК, котрі нормалізують менопаузальні прояви і стан молочних залоз.

ВИСНОВКИ 1. Фемікал у поєднанні з тазалоком™ зменшує клінічний перебіг менопаузального синдрому і сприяє відновленню морфологічної структури молочних залоз при фіброзно-кістозній мастопатії.

2. Клінічно обґрунтованим можна вважати комплексне застосування фітоестрогенів “Фемікал” і “Тазалок™” для лікування менопаузального синдрому в поєднанні з фіброзно-кістозною мастопатією.

Перспективи подальших досліджень На підставі гормональних та апаратних досліджень удосконалювати метод лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Заместительная терапия в хирургической менопаузе у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией / О. В. Грищенко, Н. Г. Грищенко, В. В. Бобрицкая, А. Ю. Железняков // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2012. – С. 132–135.
2. Альтернатива заместительной терапии конъюгированными эстрогенами в хирургической менопаузе у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией / О. В. Грищенко, Н. Г. Грищенко, В. В. Бобрицкая [и др.] // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 4(6). – С. 33–37.
3. Селективная терапия мастодении у девушек-подростков / О. В. Грищенко, В. В. Бобрицкая, В. Н. Мангушева, А. Э. Ткачева // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – № 4(6). – С. 120–124.
4. Альтернативная коррекция климактерических расстройств / Ю. Э. Доброхотова, Е. В. Летягина, Е. П. Есипова, Н. А. Метвинова // Менопауза. – 2008. – № 4 (сентябрь) – С. 14–17
5. Дубосарская З. М. Метаболический синдром и гинекологические заболевания / З. М. Дубосарская, Ю. А. Дубосарская // Медицинские аспекты здоровья женщины. – № 2(29). – 2010. – С. 27–38.
6. Опыт применения феминала в коррекции климактерических расстройств // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 1. – С. 65–68.
7. Поворознюк В. В. Остеопороз: фактори ризику, класифікація, лікування / В. В. Поворознюк // Нова медицина. – № 5. – 2002. – С. 38–41.
8. Резніков О. Г. Антиестрогенна активність фітопрепарату "Тазалок™". Результати експериментального дослідження / О. Г. Резніков, Л. В. Тарасенко, П. В. Сініцін [та ін.] // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1(3). – С. 90–92.
9. Сметник В. П. Медицина климактерия / В. П. Сметник. – М., 2006. – 848 с.
10. Татарчук Т. Ф. Опыт лечения масталгии у пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез / Т. Ф. Татарчук, Л. В. Калугина, О. А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. – № 3(5). – 2012. – С. 63–68.
11. Татарчук Т. Ф. Современный взгляд на заместительную гормональную терапию / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 2(4). – С. 34–39.
12. Негормональная коррекция климактерических расстройств в пери- и постменопаузе / Н. А. Татарова, В. А. Линде, Е. В. Жидкова, Х. С. Сохадзе // Менопауза. – 2009. – № 7 (декабрь). – С. 4–7.
13. Lole Di Francesco. Menopause State of the art. – 2011. – 540 p.
14. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. International menopause society. – 2011. – 25 p.

Отримано 07.12.12

ТИПИ ГЕМОДИНАМІКИ І ФАЗОВИЙ АНАЛІЗ СЕРЦЕВОГО ЦИКЛУ В МОЛОДИХ ОСІБ З ПІДВИЩЕНИМ І НОРМАЛЬНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ ПОГОДИ

ТИПИ ГЕМОДИНАМІКИ І ФАЗОВИЙ АНАЛІЗ СЕРЦЕВОГО ЦИКЛУ В МОЛОДИХ ОСІБ З ПІДВИЩЕНИМ І НОРМАЛЬНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ ПОГОДИ – За допомогою грудної реографії проведено фазовий аналіз серцевого циклу та визначення типів гемодинаміки у молодих осіб з нормальним і підвищеним артеріальним тиском при I і III типах погоди. Встановлено, що при III типі погоди в обстежених з підвищеним АТ статистично вірогідно подовжується тривалість механічної систоли та збільшується кількість випадків формування гіпокінетичного типу кровообігу.

ТИПЫ ГЕМОДИНАМИКИ И ФАЗОВИЙ АНАЛИЗ СЕРДЕЧНОГО ЦИКЛА И СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В МОЛОДЫХ ЛИЦ С ПОВЫШЕННЫМ И НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ПОГОДЫ – С помощью грудной реографии проведено фазовый анализ сердечного цикла и определение типов гемодинамики у молодых лиц с нормальным и повышенным артериальным давлением при I и III типах погоды. Установлено, что при III типе погоды, в обследованных с повышенным АД достоверно увеличивается продолжительность механической систолы и возрастает количество случаев формирования гипокINETического типа кровообращения.

TYPES OF HEMODYNAMICS AND PHASIC ANALYSIS OF CARDIAC CYCLE OF YOUNG PERSONS WITH HIGHER AND NORMAL BLOOD PRESSURE DURING DIFFERENT TYPES OF WEATHER – A phasic analysis of the cardiac cycle was done and corresponding types of hemodynamics were determined in young patients with normal and high blood pressure during the I-st and II-nd types of weather. It was found out that at the third type of weather, the duration of mechanical systole lengthens and incidence of formation of hypokinetic type of circulation increases in people with high blood pressure.

Ключові слова: фазовий аналіз серцевого циклу, типи гемодинаміки, артеріальна гіпертензія, типи погоди.

Ключевые слова: фазовый анализ сердечного цикла, типы гемодинамики, артериальная гипертензия, типы погоды.

Key words: phasic analysis of the cardiac cycle, types of hemodynamics, arterial hypertension, types of weather.

ВСТУП За останні 25 років поширеність серцево-судинних захворювань у населення України зростає в 3 рази [9]. Серед них найрозповсюдженіша артеріальна гіпертензія (АГ). Так, за результатами епідеміологічних досліджень встановлено, що підвищений артеріальний тиск (АТ) мають майже 36 % дорослого населення нашої країни [3]. Разом з тим, спостерігають тенденцію до омолодження цієї патології і, за різними даними, частота виявлення АГ в молодих осіб коливається в межах 5–15 %, а у підлітків і молодих людей з обтяженим анамнезом ця величина сягає 25–65 % [8]. Як відомо, основою підтримування сталості всіх процесів в організмі людини є функціональна адаптація системної і центральної гемодинаміки до мінливих умов зовнішнього і внутрішнього середовища. Серед причин, що ведуть до порушення гомеостазу, особливе місце належить погодним чинникам [4–6]. Проте на сьогодні недостатньо є вивченими механізми розвитку метеопатологічних реакцій у молодих осіб з підвищеним АТ за різних типів погоди.

Метою роботи стало провести фазовий аналіз серцевого циклу і встановити типи гемодинаміки в осіб з нормальним та підвищеним артеріальним тиском при I і III типах погоди.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми відібрали дві групи студентів (по 30 в кожній) віком 18–22 років, чоловічої статі. До першої (контрольної) групи віднесли обстежуваних, у яких величина АТ відповідала оптимальному і нормальному рівню. Другу групу склали студенти, в яких величина систолічного артеріального тиску була вищою 139 мм рт. ст. і (або) діастолічного – вище 89 мм рт. ст. [9]. Для визначення тривалості періодів та фаз серцевого циклу, максимальної швидкості кровонаповнення (МШК), а також частоти серцевих скорочень (ЧСС), ударного (VI) і серцевого індексів (CI) та загального периферичного опору (ЗПО) судин проводили грудну реографію, використовуючи комп'ютерний програмний комплекс “Реоком”. На основі отриманих величин VI, CI та ЗПО у кожного студента визначали тип кровообігу [7]. Обстеження проводили при I (сприятливому) і III (несприятливому) типах погоди у першій половині дня. Для встановлення типів погоди застосовували комплексну схему медичної оцінки погоди І. І. Григор'єва [5]. Артеріальний тиск вимірювали за методом Короткова. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми MS Excel. Достовірність результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Різниця тривалості періодів та фаз серцевого циклу в обстежених контрольної групи при I та III типах погоди ми не отримали. Спостерігали лише деяку тенденцію до подовження загальної і механічної систоли (табл. 1).

Проведені обстеження студентів з підвищеним АТ показали, що при III типі погоди, порівняно з I, вірогідно зростає тривалість механічної та загальної систоли. Такі зміни зумовлені збільшенням тривалості періоду напруження, а саме фази ізометричного скорочення. Також подовжився період вигнання, в основному за рахунок збільшення тривалості фази повільного вигнання (табл. 2).

Фазовий аналіз серцевого циклу в обстежених з нормальним АТ, порівняно з даними, отриманими в осіб з підвищеним АТ, характеризувався значно меншою тривалістю періодів та фаз, особливо за умов погоди III типу (табл. 1, 2).

Серцевий викид і максимальна швидкість кровонаповнення в осіб з підвищеним АТ при III типі погоди вірогідно були меншими, а величина периферичного опору – вищою, порівняно з даними, отриманими у цих обстежуваних при I типі. Слід зауважити, що зменшення величин серцевого викиду в цих осіб за III типу погоди відбувалося в основному за рахунок зниження VI, тоді, як ЧСС достовірно збільшилася

Таблиця 1. Показники фазового аналізу серцевого циклу в осіб з нормальним АТ при I і III типах погоди

Показник	M±m	
	I тип погоди	III тип погоди
Механічна систола, с	0,284±0,001	0,287±0,001
Період напруження, с	0,093±0,001	0,096±0,001
Фаза асинхронного скорочення, с	0,062±0,001	0,064±0,001
Фаза ізометричного скорочення, с	0,032±0,001	0,033±0,001
Період вигнання, с	0,252±0,001	0,257±0,001
Фаза швидкого вигнання, с	0,085±0,002	0,087±0,001
Фаза повільного вигнання, с	0,167±0,001	0,170±0,001
Загальна систола, с	0,348±0,002	0,353±0,002

Таблиця 2. Показники фазового аналізу серцевого циклу в осіб з підвищеним АТ при I і III типах погоди

Показник	M±m	
	I тип погоди	III тип погоди
Механічна систола, с	0,300±0,001	0,309±0,001*
Період напруження, с	0,106±0,001	0,114±0,001*
Фаза асинхронного скорочення, с	0,069±0,001	0,071±0,001
Фаза ізометричного скорочення, с	0,038±0,001	0,044±0,001*
Період вигнання, с	0,270±0,001	0,278±0,001*
Фаза швидкого вигнання, с	0,091±0,001	0,092±0,001
Фаза повільного вигнання, с	0,178±0,001	0,185±0,002*
Загальна систола, с	0,372±0,002	0,386±0,002*

Примітка. * – достовірність отриманих даних при I та III типах погоди, $p \leq 0,05$.

порівняно з погодою I типу. Також встановлено значно менші значення VI, максимальної швидкості кровонаповнення і вищі величини ЗПО при збільшенні ЧСС в осіб з підвищеним АТ при III типі погоди, порівняно з даними, отриманими нами в осіб з нормальним АТ при цьому типі погоди (табл. 3).

Визначення типів кровообігу в обстежених контрольної групи дало наступний розподіл: при I типі погоди у більшості осіб спостерігали еукінетичний, а у невеликої кількості – гіперкінетичний тип кровообігу.

За погоди III типу в студентів цієї ж групи встановлено тенденцію до зменшення еукінетичного та появу невеликої кількості осіб із гіпокінетичним типом гемодинаміки. Також практично незмінною залишилася кількість осіб з гіперкінетичним варіантом гемодинаміки при III типі погоди порівняно з I (рис. 1).

За умов погоди III типу в осіб з підвищеним АТ значно збільшилася кількість обстежених з гіпокінетичним варіантом кровообігу, в яких гемодинаміка характеризується зменшенням величини серцевого ви-

Таблиця 3. Показники серцевого викиду та загального периферичного опору судин в осіб з нормальним і підвищеним АТ при I і III типах погоди

Показник	M±m			
	особи з нормальним АТ		Особи з підвищеним АТ	
	I тип погоди	III тип погоди	I тип погоди	III тип погоди
ЧСС, хв^{-1}	74,32±1,81	75,98±2,13	77,43±2,03	87,36±1,31*, *
УІ, мл/м^2	46,53±1,72	41,51±2,23	45,15±2,32	29,94±1,63*, *
СІ, $\text{л}/(\text{хв} \cdot \text{м}^2)$	3,448±0,11	3,134±0,18	3,483±0,164	2,627±0,122*
ЗПО, $\text{дин} \cdot \text{с} / \text{см}^{-5}$	1243,8±40,5	1670,8±241,7	1501,4±88,0	2422,6±105,9*, *
МШК, Ом/с	2,962±0,072	2,858±0,113	2,695±0,068	2,358±0,120*, *

Примітки: 1. * – вірогідність наведених даних для осіб з підвищеним АТ при III типі погоди порівняно з I ($p \leq 0,05$);

2. * – вірогідність наведених даних для осіб з підвищеним АТ порівняно з контрольною групою при III типі погоди ($p \leq 0,05$).

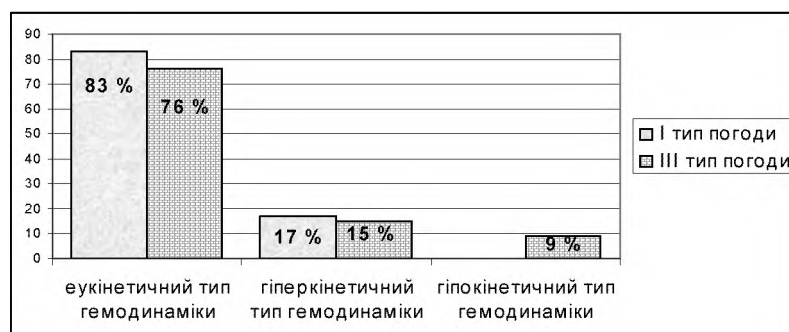


Рис. 1. Розподіл типів гемодинаміки в осіб контрольної групи при I та III типах погоди.

киду на тлі значного зростання периферичного опору судин. При цьому, слід зауважити, що при III типі погоди гіпокінетичний тип кровообігу формувався в основному в тих студентів, у яких параметри гемоди-

наміки при сприятливій погоді відповідали еукінетичному варіантові. Кількість обстежених з гіперкінетичним типом в умовах погоди III типу, порівняно з I, практично не змінилася (рис. 2).

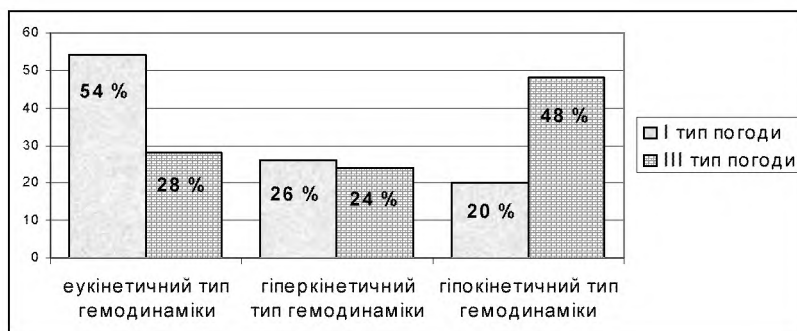


Рис. 2. Розподіл типів гемодинаміки в обстежених з підвищеним АТ при I та III типах погоди.

Отже, в молодих осіб з підвищеним артеріальним тиском при несприятливій погоді на тлі зростання загального периферичного опору судинного русла продовжуються тривалість періодів і фаз серцевого циклу, зменшуються показники серцевого викиду, що приводить до формування переважно гіпокінетичного типу кровообігу. Формування такого варіанта гемодинаміки на ранній стадії розвитку артеріальної гіпертензії є менш сприятливим порівняно з еу- і гіперкінетичними типами [1, 2, 10].

ВИСНОВКИ 1. При несприятливій погоді в обстежених з підвищеним АТ збільшується тривалість механічної систоли в основному за рахунок періоду вигнання.

2. У молодих осіб з підвищеним артеріальним тиском за умов несприятливої погоди збільшується частота випадків формування гіпокінетичного типу кровообігу.

Перспективи подальших досліджень З'ясування особливостей фазного аналізу серцевого ритму при різних типах погоди у молодих осіб дозволить розробляти заходи з ранньої діагностики та профілактики артеріальної гіпертензії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антонов А. А. Гемодинамика для клинициста (физиологические аспекты) / А. А. Антонов. – Аркомис-ПрофиТТ, 2004. – 99 с.

2. Антонов А. А. Гемодинамические аспекты гипертонической болезни / А. А. Антонов // Сердце. – 2006. – Т. 5. – № 4. – С. 210–215.

3. Горбась І. М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань : поширеність і контроль / І. М. Горбась // Здоров'я України. – 2007. – № 21/1. – С. 62–63.

4. Григорьев А. И. Об исследованиях влияния измененной погоды и климата на здоровье человека в программе Президиума РАН "Фундаментальные науки в медицине" / А. И. Григорьев // Земля и вселенная. – 2009. – № 3. – С. 20–26.

5. Григорьев И. И. Медицинская керосология / И. И. Григорьев, А. И. Григорьев, К. И. Григорьев. – 2. изд., испр. М. : Акад. труда и социал. отношений – Воронеж. гос. пед. ун-т, 1998. – 75 с.

6. Составление медицинских прогнозов погоды и профилактики метеотропных реакций у детей : пособие для врачей / [К. И. Григорьев, А. А. Дробышева, Л. А. Жданова и др.] – М. : МЗ РФ, 2003. – 23 с.

7. Гундаров И. А. О нормативах центральной гемодинамики, определяемых методом тетраполярной грудной реографии / И. А. Гундаров, Ю. Т. Пушкарь, Е. Н. Константинов / Тер. арх. – 1983. – № 4. – С. 26–28.

8. Намаканов Б. А. Семейная артериальная гипертония: клинические особенности, прогноз и лечение в поликлинике / Б. А. Намаканов // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 8. – С. 16–19.

9. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – IV вид., випр. і доп. / [С. П. Свіщенко, та ін.]. – Київ, 2007. – 54 с.

10. Deverux R. B. Left ventricular hypertrophy in hypertension: stimuli, patterns and consequences / R. B. Deverux, M. J. Roman // Hypertens. Res. – 1999. – Vol. 22. – P. 1–9.

Отримано 17.01.13

АВТОНОМНА РЕГУЛЯЦІЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В МОЛОДИХ ОСІБ З РІЗНИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

АВТОНОМНА РЕГУЛЯЦІЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В МОЛОДИХ ОСІБ З РІЗНИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ – Проведено математичний аналіз серцевого ритму в молодих осіб з різним ризиком розвитку артеріальної гіпертензії. Встановлено, що у молодих людей з високим і середнім ризиком розвитку артеріальної гіпертензії регуляторні механізми характеризуються домінуванням симпатичної нервової системи на тлі високої активності гуморальних впливів, що підтверджується достовірним зниженням потужності загального спектра частот і зниження коливальності спектра хвиль у діапазоні високих частот, при суттєво вищому співвідношенні LF/HF.

АВТОНОМНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В МОЛОДЫХ ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ – Проведено математический анализ сердечного ритма у молодых лиц с различным риском развития артериальной гипертензии. Установлено, что у молодых людей с высоким и средним риском развития артериальной гипертензии регуляторные механизмы характеризуются преобладанием симпатической нервной системы на фоне высокой активности гуморальных воздействий, что подтверждается достоверным снижением мощности общего спектра частот и снижением колебаний спектра волн в диапазоне высоких частот при существенно более высоком соотношении LF/HF.

AUTONOMIC REGULATION OF HEART RHYTHM IN YOUNG PEOPLE WITH DIFFERENT RISK OF ARTERIAL HYPERTENSION DEVELOPMENT – A mathematical analysis of heart rate of young individuals with different risk of arterial hypertension development was conducted. It was found out that regulatory mechanisms of young people with high and medium risk of arterial hypertension development are characterized by the dominance of the sympathetic nervous system on the background of high activity of humoral influences, as evidenced by significant reduction of the overall power of the frequency spectrum and decrease of high frequency range spectrum variations, with significantly higher LF/HF ratio.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, фактори ризику, автономна нервова система, серцевий ритм.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, автономная нервная система, сердечный ритм.

Key words: arterial hypertension, risk factors, autonomic nervous system, heart rhythm.

ВСТУП Розвиток артеріальної гіпертензії (АГ) в молодому віці тісно пов'язаний із спадковістю, проте первинна АГ не є хворобою детермінованою одним геном, а типовим полігенним захворюванням, розвиток якого пов'язаний з певною констеляцією генів, кожен з яких робить внесок у підвищення артеріального тиску (АТ). Часто генетичні та фактори навколишнього середовища взаємодіють таким чином, що генетична схильність до підвищеного АТ реалізується лише за певних умов середовища. Основні патогенетичні механізми захворювання формуються від взаємодії певного генотипу з відповідними факторами середовища (факторами ризику), що й спричиняють виникнення потенційної патології [3, 5, 7, 9]. Обстеження пацієнтів різних вікових груп показує, що саме у молодих осіб автономна нервова система відіграє основну роль при виникненні підвищення АТ [2, 6]. Оскільки автономна нервова система однією із

перших реагує на дію будь-яких чинників і бере активну участь у процесах адаптації і патогенезі багатьох соматичних захворювань, актуальним є питання вивчення автономного балансу в молодих людей з різним рівнем ризику розвитку артеріальної гіпертензії.

Метою дослідження було встановити особливості автономної регуляції діяльності серця в молодих осіб з різним ризиком розвитку артеріальної гіпертензії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 60 студентів чоловічої статі віком 18–20 років. Наявність спадкових та соціальних факторів ризику АГ визначали за розробленою анкетною, куди входили дані про наявність АГ у батьків, тютюнокуріння, вживання алкоголю, відсоток овочів у раціоні харчування, заняття фізичною культурою. Також усім респондентам вимірювали зріст і масу тіла з подальшим розрахунком індексу маси тіла. Наявність та вираженість кожного фактора ризику оцінювали певною кількістю балів і на основі отриманої їх сумарної величини виділили такі групи:

- мінімальний ризик розвитку АГ – 0–25 балів;
- середній ризик розвитку АГ – 25–59 балів;
- високий ризик розвитку АГ – 50–75 балів;
- дуже високий ризик розвитку АГ – 75–100 балів.

Оцінку автономного балансу проводили за допомогою математичного аналізу серцевого ритму (спектральний аналіз та кардіоінтервалографія за методикою Р. М. Баєвського [1, 8]) із застосуванням комп'ютерного програмного комплексу “Спектр+”. Тривалість запису ритмограм складала 5 хв. На основі отриманих даних встановлювали класи ритмограм за класифікацією Є. А. Березного, А. М. Рубіна [4].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми MS Excel. Достовірність результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані спектрального аналізу серцевого ритму вказують на значне зниження активності парасимпатичної нервової системи в осіб із середнім рівнем ризику АГ, про що свідчить достовірно менше значення HF порівняно з обстеженими з мінімальним ризиком АГ. Механізми регуляції серцевого ритму в цих осіб характеризувалися значним посиленням впливу гуморальних чинників, що підтверджується найбільшою часткою хвиль дуже низької частоти в загальному спектрі. В обстежених з високим рівнем ризику АГ встановлено вірогідне зниження потужності загального спектра, потужності спектра в діапазоні дуже низьких, низьких та високих частот, як порівняно з особами з мінімальним, так і середнім рівнем ризику розвитку АГ. Також у цих осіб виявлено значне переважає активності симпатичної нервової системи при зниженні парасимпатичних впливів на регуляцію серцевого ритму (табл. 1).

За даними кардіоінтервалографії, в осіб із середнім рівнем ризику АГ, порівняно з мінімальним, були вірогідно вищі значення ІВР, ПАПР, ВПР, ІН та нижчі величини СК і ВР. В осіб з високим ризиком

Таблиця 1. Показники спектрального аналізу серцевого ритму в обстежених з різним ризиком розвитку АГ

Показник	Рівень ризику розвитку АГ (M±m)		
	мінімальний (n=22)	середній (n=20)	високий (n=18)
TP, мс ²	7502,5±1798,9	4230,4±619,7	2308,1±177,4**•
VLF, мс ²	2736,5±717,0	1730,7±347,2	902,4±78,7**•
LF, мс ²	2324,5±701,7	1262,7±170,1	855,8±80,6**•
HF, мс ²	3005,9±530,2	1260,5±216,0*	549,3±67,9**•
LF/HF, ум. од.	0,8±0,1	1,2±0,2	2,2±0,2**•
%VLF	31,1±2,5	39,3±2,8	39,6±2,4
%LF	29,3±2,9	27,0±1,6	37,6±2,1**
%HF	39,7±3,9	33,7±2,8	22,9±2,1**•

Примітки: 1. * – вірогідність наведених даних для осіб із середнім ризиком АГ порівняно з мінімальним (p≤0,05);

2. ** – вірогідність наведених даних для осіб з високим ризиком АГ порівняно з середнім (p≤0,05);

3. • – вірогідність наведених даних для осіб з високим ризиком АГ порівняно з мінімальним (p≤0,05).

розвитку АГ встановлено значне збільшення АМО, ІВР, ПАПР, ВПР, ІН та зменшення величин СК і ВР, порівняно з показниками, отриманими в групах з мінімальним і середнім ризиком розвитку АГ (табл. 2).

При визначенні класів ритмограм встановлено, що у групі з мінімальним ризиком АГ у 86 % осіб спостерігали 1 клас ритмограм з домінуючим впливом парасимпатичної нервової системи. У 14 % обстежених

цієї групи встановлено ритмограми 2 класу. Ритмограм 3 класу в осіб даної групи не виявлено. В осіб із середнім рівнем ризику АГ у 65 % обстежених виявлено 1 клас, у 30 % осіб – 2, а у 5 % – 3 клас. Дані, отримані в осіб з високим ризиком розвитку АГ, вказують на невелику кількість ритмограм 1 класу (16 %), 2 клас встановлено у 50 %, а 3 – у 34 % обстежуваних (рис. 1).

Таблиця 2. Показники кардіоінтервалографії в обстежених з різним ризиком розвитку АГ

Показник	Рівень ризику розвитку АГ, (M±m)		
	мінімальний (n=22)	середній (n=20)	високий (n=18)
СК, с ²	0,091±0,022	0,061±0,008*	0,042±0,001**•
МО, с	0,911±0,062	0,853±0,024	0,791±0,018•
ВР, с	0,731±0,074	0,441±0,052*	0,272±0,014**•
АМО, %	28,7±3,2	33,6±1,5	46,1±2,3**•
ІВР, ум. од.	53,5±10,9	101,7±11,2*	169,7±12,1**•
ПАПР, ум. од.	33,1±5,6	40,3±2,6	58,01±2,4**•
ВПР, ум. од.	2,0±0,2	3,2±0,3*	5,3±0,5**•
ІН, ум. од.	31,5±8,2	69,1±7,8*	134,7±25,1**•

Примітки: 1. * – вірогідність наведених даних для осіб із середнім ризиком АГ порівняно з мінімальним (p≤0,05);

2. ** – вірогідність наведених даних для осіб з високим ризиком АГ порівняно з середнім (p≤0,05);

3. • – вірогідність наведених даних для осіб з високим ризиком АГ порівняно з мінімальним (p≤0,05).

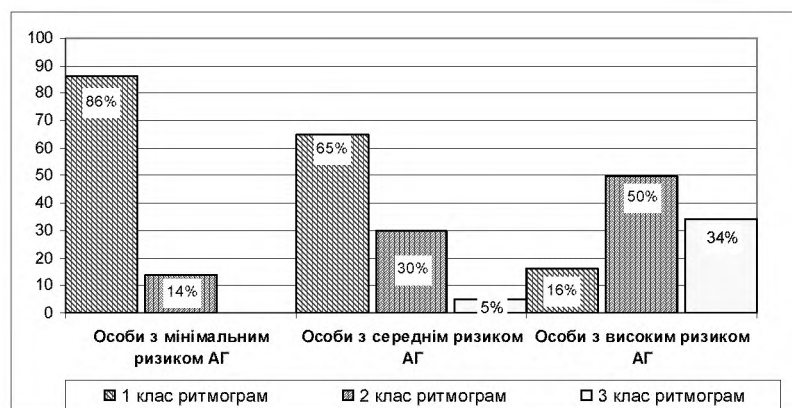


Рис. 1. Розподіл класів ритмограм в осіб з різним ризиком розвитку артеріальної гіпертензії у %.

Отже, для осіб із середнім, а особливо з високим ризиком розвитку АГ, автономний баланс характеризується зниженням активності парасимпатичної нервової системи на тлі значного посилення впливів симпатичної нервової системи та гуморальних чинників. Також в обстежених цієї групи встановлено високий рівень централізації управління серцевим ритмом.

ВИСНОВКИ 1. У молодих людей з високим і середнім ризиком розвитку АГ регуляторні механізми характеризуються домінуванням симпатичної нервової системи на тлі високої активності гуморальних впливів, що підтверджується достовірним зниженням потужності загального спектра частот і зниження коливань спектра хвиль у діапазоні високих частот при суттєво вищому співвідношенні LF/HF.

2. При високому ризику розвитку АГ встановлено зниження адаптаційних можливостей організму, що зумовлене зростанням впливу симпатичної нервової системи при вираженій централізації управління серцевим ритмом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем : метод. рекомендации / Р. М. Баевский [и др.]. – М., 2002. – 53 с.

2. Анализ variability сердечного ритма в клинической практике : возраст. аспекты / О. В. Коркушко [и др.]. – Киев : "Алкон", 2002. – 191 с.

3. Артеріальна гіпертензія – медико-соціальна проблема: метод. посібн. – К., 2002. – 101 с.

4. Березный Е. А. Практическая кардиоритмография / Е. А. Березный, А. М. Рубин. – СПб. : НПП "НЕО", 1999. – 144 с.

5. Бокарев И. Н. Артериальная гипертония: болезнь или фактор риска / И. Н. Бокарев // Клиническая медицина. – 2004. – № 9. – С. 69–71.

6. Иванов С. Н. Нарушение вегетативного гомеостаза и периферическое кровообращение у подростков с нейроциркуляторной дистонией гипертензивного типа / С. Н. Иванов // Рос. кардиолог. журнал. – 2005. – № 2. – С. 47–50.

7. Артериальная гипертензия подросткового возраста: распространенность, механизмы формирования, подходы к лечению / Н. М. Корнев, Л. Ф. Богмат, Е. М. Носова [и др.] // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Дод. 1. – С. 57–64.

8. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and electrophysiology // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.

9. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease. A 26 year follow up of participants in the Framingham heart study / H. B. Hubert, M. Feinleib, P. M. McNamara [et al.] // Circulation. – 1983. – Vol. 67. – P. 968–977.

Отримано 17.01.13

ВИВЧЕННЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ СТРУКТУРИ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОТРЕБИ В ЇХ ЛІКУВАННІ У ХВОРИХ ІЗ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ

ВИВЧЕННЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ СТРУКТУРИ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОТРЕБИ В ЇХ ЛІКУВАННІ У ХВОРИХ ІЗ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ – У роботі представлено дані дослідження стану тканин пародонта у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Вивчено пародонтальний статус у 230 хворих на туберкульоз (основна група) та у 98 практично здорових осіб (контрольна група). Ураження пародонта діагностовано у 93,47 % хворих основної групи (у контрольній групі – 73,47 %), генералізований пародонтит в основній групі склав 55,65 %, а пародонтоз – 2,6 % (в контрольній відповідно 31,63 та 2,04 %). За результатами дослідження визначено потребу в лікуванні та обсяг лікувальних заходів у обстежених осіб.

ИЗУЧЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОТРЕБНОСТИ В ИХ ЛЕЧЕНИИ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ – В работе представлены данные исследования состояния тканей пародонта у больных с впервые диагностированным туберкулёзом лёгких. Изучено пародонтальный статус у 230 больных туберкулёзом лёгких (основная группа) и у 98 практически здоровых людей (контрольная группа). Поражение пародонта диагностировано у 93,47 % больных основной группы (в контрольной группе – 73,47 %), генерализированный пародонтит в основной группе составил 55,65 %, а пародонтоз – 2,6 %, (в контрольной группе соответственно 31,63 и 2,04 %). По результатам исследования определено потребность в лечении и объём лечебных мероприятий обследованных пациентов.

THE STUDYING OF DIAGNOSTIC STRUCTURE OF PARODONTIUM DISEASES AND DETERMINING THE NEEDS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS – The current research represents the results of the study of the state of parodontium tissues in patients with newly diagnosed tuberculosis. The parodontium status of 230 patients and 98 apparently healthy people (control group) has been studied. The damage of parodontium has been diagnosed in 93,47 % of patients of the primary group (73,47 % in control group), generalized parodontitis in the primary group constituted 55,65 %, parodontosis – 2,6 % (in the control group 31,63 % and 2,04 % respectively). The results of the study allowed to determine the necessity and scope of medical treatment of the examined patients.

Ключові слова: захворювання пародонта, вперше діагностований туберкульоз легень.

Ключевые слова: заболевания пародонта, впервые диагностированный туберкулёз лёгких.

Key words: generalized parodontitis, first time diagnosed pulmonary tuberculosis.

ВСТУП Висока поширеність уражень зубоутримувальних тканин у різних вікових групах, їх поліетіологічність, значні труднощі в досягненні стійкої ремісії визначають актуальність проблеми комплексної діагностики, лікування та профілактики захворювань пародонта [1, 2]. Особливих труднощів ця проблема набуває при негативному впливі на тканини пародонта, пошкоджуючи супутні патологічні системні процеси. Для поєднаної патології характерний взаємообтяж-

ливий вплив захворювань, внаслідок тісного функціонального зв'язку між соматичною патологією та станом ротової порожнини [5]. Особливо суттєвий вплив на стан зубоутримувальних тканин спричиняють імунозалежні хвороби, серед яких специфічна туберкульозна інфекція постає вагомим фактором ризику [3, 4, 6, 8].

Метою нашого дослідження було вивчити пародонтологічний статус хворих на вперше діагностований туберкульоз легень для визначення обсягу надання стоматологічної допомоги.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ З метою вивчення пародонтологічного статусу та визначення обсягу надання стоматологічної допомоги ми обстежили стан тканин пародонта 230 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні у ЛРФПКДЦ із встановленим діагнозом ВДТБ (вперше діагностований туберкульоз) легень. Порівняльну групу склали 98 практично здорових осіб, які звернулись у Стоматологічний Центр ЛНМУ (на кафедрі терапевтичної стоматології ФПДО) з метою лікування.

Клінічне обстеження стану тканин пародонта включало: з'ясування скарг, збір анамнезу, зовнішньоротовий і внутрішньоротовий огляди. Діагностику захворювань пародонта та встановлення діагнозу проводили відповідно до класифікації М. Ф. Данилевського (1994) [3].

Стан тканин пародонта об'єктивізували за допомогою параклінічних індексів (РМА, PI, індексу кровоточивості ясен, рентгенологічного індексу деструкції кісткової тканини) [4]. Для визначення розповсюдженості та інтенсивності патологічного процесу в тканинах пародонта використовували індекс СРІТН (community periodontal index treatment needs) [7]. Оцінку результатів проводили у балах. За встановленими критеріями та кількістю балів визначали потребу в лікуванні та обсяг лікувальних заходів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналіз діагностичної структури захворювань тканин пародонта в осіб із встановленим діагнозом ВДТБ та пацієнтів групи порівняння довів, що в оглянутих основної групи інтактний пародонт виявляють у 4 рази рідше (6,5 %) проти 26,5 %. Разом з тим, у пацієнтів, хворих на туберкульоз, та осіб порівняльної групи початкові форми уражень тканин пародонта зустрічались з однаковою статистично достовірною частотою. Розвинуті форми генералізованого пародонтиту в осіб основної групи діагностували у 55,65 % випадків, а в порівняльній – у 1,8 раза менше (31,63 %). Пародонтоз виявляли у 2,65 % оглянутих основної та 1,02 % осіб порівняльної груп (табл. 1, рис. 1).

Аналіз діагностичної структури захворювань пародонта залежно від віку пацієнтів основної та порівняльної груп дозволив виявити певні закономірності. З віком в осіб, хворих на туберкульоз легень, діагностування

Таблиця 1. Діагностична структура захворювань пародонта у групах спостереження залежно від віку

Захворювання пародонта	Вікова група														
	20-24			25-29						30-					
	основна група (n = 72)			контрольна група (n = 32)			основна група (n = 74)			контрольна група (n = 33)			основна група (n = 41)		
	Абс. число	%	p	Абс. число	%	p	Абс. число	%	p	Абс. число	%	p	Абс. число	%	p
Інтактний пародонт	11	15,3±4,2	<0,05	12	37,5±8,6		4	5,4±1,8	<0,01	10	30,3±8,0	-	0,0	<0,0	
Гінгівіт	55	76,4±5,0	>0,05	20	62,5±8,6		10	13,5±4,0	>0,05	8	24,2±7,5	-	0,0	<0,0	
Локалізований пародонтит	4	5,5±1,8	<0,01	-	0,0		12	16,2±4,3	>0,05	3	9,1±3,0	-	0,0	<0,0	
ГП початкового – I ступеня	2	2,8±0,9	<0,01	-	0,0		37	50,0±5,8	>0,05	12	36,4±8,4	18	43,9±7,8	<0,0	
ГП II ступеня	-	0,0	>0,05	-	0,0		11	14,9±4,1	<0,01	-	0,0	18	43,9±7,8	>0,0	
ГП III ступеня	-	0,0	>0,05	-	0,0		-	0,0	>0,05	-	0,0	3	7,3±2,4	<0,0	
Пародонтоз	-	0,0	>0,05	-	0,0		-	0,0	>0,05	-	0,0	2	4,9±1,6	<0,0	

Продовження табл. 1

Захворювання пародонта	Вікова група									
	35-44					45-54				
	основна група (n = 21)			контрольна група (n = 9)		основна група (n = 22)				
	Абс. число	%	p	Абс. число	%	Абс. число	%	p	Абс. число	p
Інтактний пародонт	-	0,0	<0,01	1	11,1±3,7	-	0,0	>0,05	-	-
Гінгівіт	-	0,0	<0,01	1	11,1±3,7	-	0,0	>0,05	-	-
Локалізований пародонтит	-	0,0	<0,01	2	22,2±7,4	-	0,0	>0,05	-	-
ГП початкового – I ступеня	-	0,0	<0,01	1	11,1±3,7	-	0,0	<0,01	2	9,1±3,0
ГП II ступеня	13	61,9±10,6	<0,01	1	11,1±3,7	8	36,4±10,3	>0,05	3	13,6±4,5
ГП III ступеня	8	38,1±10,6	>0,05	2	22,2±7,4	10	45,4±10,6	>0,05	4	18,2±6,0
Пародонтоз	-	0,0	<0,01	1	11,1±3,7	4	18,2±6,0	>0,05	1	4,5±1,5

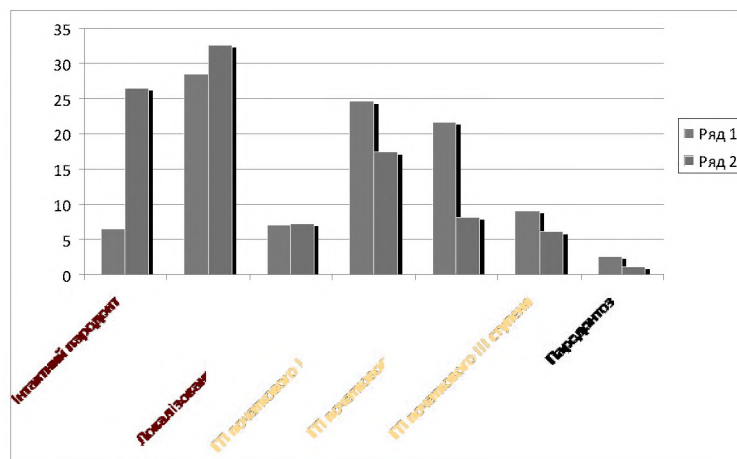


Рис. 1. Структура захворювань тканин пародонта у досліджуваних групах.
Примітки: 1 ряд – основна група;
2 ряд – контрольна група.

інтактного пародонта зменшувалось з $(15,3 \pm 4,2)$ % у віці 20–24 роки до $(5,4 \pm 1,8)$ % у віковій групі 25–29 років. У пацієнтів віком 30–54 роки інтактного пародонта не виявлено. В осіб порівняльної групи спостерігали аналогічну тенденцію, однак частка діагностованого інтактного пародонта перевищувала, показники, що були вказані в осіб основної групи та у $(11,1 \pm 3,7)$ % випадків, виявляли в оглянутих старших вікових порівняльних групах (35–44 роки). Максимальні цифрові значення розповсюдженості гінгівіту діагностували у віці 20–24 роки як пацієнтам основної $(76,4 \pm 5,0)$ %, так і порівняльних $(62,5 \pm 8,6)$ % груп.

Однак у пацієнтів порівняльної групи у віковому інтервалі 30–34 роки гінгівіт діагностовано в $(21,4 \pm 7,1)$ % оглянутих, при відсутності згаданої нозологічної одиниці в осіб, хворих на туберкульоз легень, у віці 30–54 роки.

Генералізований пародонтит початкового – I ступенів тяжкості у молодих осіб (25–29 років) основної групи перевищував дані порівняння у 1,37 раза $(50,0 \pm 5,8)$ % проти $(36,4 \pm 8,4)$ %.

Особливо звертала увагу наявність розвинутих форм генералізованого пародонтиту (генералізований пародонтит II та III ступенів тяжкості) у пацієнтів, хворих на туберкульоз, віком 25–34 роки, що дозволяє зробити припущення про більш агресивніший перебіг дистрофічно-запальних захворювань пародонта на тлі тяжкого соматичного захворювання [5, 6, 8]. У старших вікових інтервалах обох груп порівняння очікувано досліджувалась тенденція до поглиблення та інтенсифікації уражень тканин пародонта, однак у пацієнтів основної групи цей процес носив більш виражений характер (табл. 1).

ВИСНОВКИ У пацієнтів, хворих на туберкульоз легень, поширеність захворювань пародонта переви-

щувала показники осіб порівняльної групи у всіх вікових інтервалах, що зумовлюється наявністю супутнього захворювання.

Діагностування розвинутих форм генералізованого пародонтиту в осіб основної групи у молодших вікових інтервалах та виражене превалюванням генералізованого пародонтиту II та III ступенів у пацієнтів старших вікових груп вимагає диференційного підходу до вибору лікувально-профілактичних заходів при curaції пародонтологічних хворих на тлі вперше діагностованого туберкульозу легень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Горбачева І. А. Общесоматические аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита / И. А. Горбачева, А. И. Кирсанов, Л. Ю. Орехова // *Стоматология*. – 2001. – Т. 80, № 1. – С. 26–34.
- Грудянов А. И. Принципы организации и оказания лечебной помощи лицам с воспалительными заболеваниями пародонта (эпидемиол., эксперим., клинич. и соц.-экон. аспекты) : дис. ... доктора мед. наук : 14.00.21 / А. И. Грудянов. – ЦНИИС. – 299 с.
- Данилевский Н. Ф. Заболевания пародонта / Н. Ф. Данилевский, А. В. Борисенко. – К. : Здоров'я, 2000. – 141 с.
- Епідеміологічна ситуація з туберкульозом в Україні та ефективність лікування хворих на туберкульоз / В. М. Мельник [та ін.] // *Український пульмон. журнал*. – 2008. – № 3. – С. 159.
- Генералізований пародонтит / Т. Д. Заболотний, А. В. Борисенко, А. В. Марков, І. В. Шилівський. – Л. : Гал-Дент, 2011. – 239 с.
- Фещенко Ю. І. Основи клінічної фтизіатрії / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Київ – Львів : Атлас, 2007. – Р.41. – С. 1193.
- Fowler E. B. Periodontal disease and its association with systemic disease / E. B. Fowler, L. G. Breault, M. F. Cuenin // *Mil. Med.* – 2001. – Vol. 166. – P. 85–89.
- World Health Organization: Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis. – Geneva: WHO. WHO/HTM/TB/2006.

Отримано 17.01.13

ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ D У НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ ТА ЧИННИКИ РИЗИКУ ЙОГО РОЗВИТКУ

ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ D У НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ ТА ЧИННИКИ РИЗИКУ ЙОГО РОЗВИТКУ – У статті наведено результати епідеміологічного дослідження частоти дефіциту вітаміну D серед населення України. Встановлено, що більшість жителів країни має дефіцит вітаміну D (81,8 %). Найбільшу його частку реєструють в осіб старше 75 років (84,3 %). Чинниками ризику розвитку дефіциту вітаміну D серед населення України є жіноча стать, ожиріння (ІМТ понад 35 кг/м²), дефіцит маси (ІМТ менше 18,5 кг/м²), зимова пора року та проживання не в південному регіоні країни.

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D В НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА ЕГО РАЗВИТИЯ – В статье приведены результаты эпидемиологического исследования частоты дефицита витамина D среди населения Украины. Установлено, что большинство жителей страны имеет дефицит витамина D (81,8 %). Наибольшую его долю регистрируют у лиц старше 75 лет (84,3 %). Факторами риска развития дефицита витамина D среди населения Украины женский пол, ожирение (ИМТ более 35 кг/м²), дефицит массы (ИМТ менее 18,5 кг/м²), зимнее время года и проживание не в южном регионе страны.

DEFICIENCY OF VITAMIN D AMONG UKRAINIAN POPULATION AND RISK FACTORS OF ITS DEVELOPMENT – The article presents the results of epidemiological study of the frequency of vitamin D deficiency among Ukrainian population. It was shown that majority of population has got a deficient in vitamin D (81,8 %). 84,3 % of people older that 75 years suffered from vitamin D deficiency. The risk factors of development of vitamin D deficiency for Ukrainian population are female gender, obesity (BMI over 35 kg/m²), underweight (BMI less than 18,5 kg/m²), winter season and living not in the southern region of the country.

Ключові слова: дефіцит вітаміну D, частота, чинники розвитку, населення України.

Ключевые слова: дефицит витамина D, частота, факторы развития, населения Украины.

Key words: vitamin D deficiency, frequency, factors of development, population of Ukraine.

ВСТУП За останні десять років значно зросла кількість наукових досліджень, присвячених вивченню частоти дефіциту та недостатності вітаміну D у різних країнах світу та його ролі в розвитку патологій деяких соматичних захворювань [1, 2].

Частота дефіциту вітаміну D (ДВД) відрізняється в кожній країні зокрема. Так, серед населення Європи старше 65 років частота ДВД склала 47 % серед жінок та 36 % – серед чоловіків [3]. Проведене дослідження в Голландії (LASA) виявило ДВД у 45 % чоловіків та в 56 % жінок віком 35–65 років [4]. Відсоток чоловіків із ДВД у вікових групах 1–5, 20–49 та 70 років і старше склав 8; 29 і 27 % відповідно. У жінок відповідав 8,5; 35 і 34 % відповідно до тих же трьох вікових груп [5]. Поширеність гіповітамінозу вітаміну D серед жінок в постменопаузальному періоді складає 47 % в Таїланді, 49 % – в Малайзії, 90 % – в Японії і 92 % у Південній Кореї [6].

Все вищенаведене спонукало Міжнародний інститут медицини та Комітет ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики надати уніфіковане визначення терміну ДВД та розробити класифікацію недуги. На сьогодні затверджено, що ДВД у дітей та до-

рослих розглядають як клінічний синдром, який зумовлений низьким рівнем 25(ОН)D у сироватці крові (нижче 50 нмоль/л); недостатність вітаміну D діагностують при рівні 25(ОН)D у сироватці крові вище 50 нмоль/л та нижче 75 нмоль/л [7].

В Україні відсутні дані щодо розповсюдженості ДВД серед населення країни.

Метою дослідження стало вивчити частоту дефіциту вітаміну D серед населення України та визначити чинники ризику його розвитку.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 1575 жителів України віком 20–95 років. Переважну більшість склали жінки (86,3 %). Середній вік останніх був (58,61±0,37) року, чоловіків – (54,93±1,09) року (p<0,001). Поділ пацієнтів за віком та регіоном проживання представлено в таблицях 1 та 2.

Усім обстеженим досліджували 25(ОН)D у сироватці крові. Слід зауважити, що в дане дослідження включали лише тих пацієнтів, які не приймали препаратів кальцію та вітаміну D протягом останніх 6 місяців.

Дослідження 25(ОН)D проводили за допомогою електрохемилюмінесцентного методу на аналізаторі Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) тест-системами cobas. Даний метод, на сьогодні, є найбільш чутливим та дозволяє вимірювати концентрацію досліджуваної речовини в широкому діапазоні з високою точністю (CV до 10 %).

Таблиця 1. Поділ пацієнтів за віком

Вікова група (роки)	Кількість	%
20–34	117	7,4
35–44	140	8,9
45–59	521	33,1
60–74	670	42,5
75–95	127	8,1

Таблиця 2. Поділ пацієнтів згідно з регіоном проживання

Регіон проживання	Кількість обстежених	%
Захід	209	13,3
Схід	227	14,4
Північ	842	53,5
Південь	50	3,2
Центр	247	15,6

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Результати проведених досліджень показали, що лише в 4,6 % жителів України рівень 25(ОН)D був в межах норми, у 13,6 % із них відзначено недостатність, а в 81,8 % – дефіцит вітаміну D (ДВД) (рис. 1).

Необхідно зазначити, що тяжку форму ДВД (рівень 25(ОН)D нижче 25 нмоль/л) зустрічали в 37,3 % обстежених, а в 12,2 % із них рівень 25(ОН)D був нижче роздільної здатності приладу.

Проведений аналіз рівня 25(ОН)D у сироватці крові населення країни в кожній віковій групі представлено в таблиці 3.

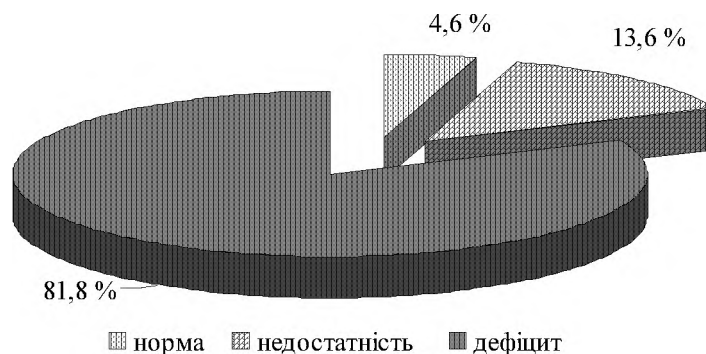


Рис. 1. Частота дефіциту та недостатності вітаміну D серед населення України.

Таблиця 3. Частота дефіциту вітаміну D у різних вікових групах

Вікова група/статус вітаміну D	20–34 роки (n=117)	35–44 роки (n=140)	45–59 років (n=521)	60–74 роки (n=670)	старше 75 років (n=127)	Всього (n=1575)
25(ОН)D (нмоль/л) (M±m)	41,16±2,53*#	30,97±1,74	34,91±0,91#	34,08±0,77*#	32,65±1,77*	34,49±0,53
Частота недостатності вітаміну D	20 (17,1 %)	19 (13,6 %)	78 (15,0 %)	83 (12,4 %)	14 (11,0 %)	214 (13,6 %)
Частота ДВД	84 (71,8 %)	117 (83,6 %)*	420 (80,6 %)*	561 (83,7 %)**	107 (84,3 %)*	1289 (81,8 %)
Частота тяжкого ДВД (<25 нмоль/л)	35 (29,9 %)	67 (47,9 %)*	194 (37,2 %)	237 (35,4 %)	51 (40,2 %)	584 (37,1 %)

Примітки: 1. * – достовірна різниця рівня 25(ОН)D порівняно з віковою групою 20–34 роки (*p<0,05, ** p<0,01);
2. # – достовірна різниця показника 25(ОН)D порівняно із віковою групою 35–44 роки (p<0,05, ## p<0,01).

Згідно з даними таблиці 3, видно, що в усіх вікових групах середній рівень 25(ОН)D знаходився в полі ДВД. Проте спостерігали його залежність від віку обстежених осіб. Так, достовірно вищий рівень 25(ОН)D (41,16±2,53) нмоль/л реєстрували у молодих людей, порівняно з обстеженими віком 35–44 роки (p<0,01), 60–74 (p<0,05) та 75 років і старше (p<0,05). Найнижчі показники рівня 25(ОН)D встановлено у групі 35–44 роки (30,97±1,74) нмоль/л, що достовірно відрізнялися від вікових груп 45–59 та 60–74 роки (p<0,05).

Достовірно нижчий відсоток ДВД виявлено в молодих осіб порівняно з іншими віковими групами (p<0,05–p<0,01). Найчастіше ДВД реєстрували в осіб старше 75 років (84,3 %).

У таблиці 4 показано частоту дефіциту ДВД серед обстежених залежно від індексу маси тіла (ІМТ). Виявлено, що рівень 25(ОН)D був достовірно нижчим в осіб із дефіцитом маси тіла і склав (25,5±4,2) нмоль/л та із ІМТ понад 35 кг/м² (29,8±1,4) нмоль/л. У цих же групах обстежених реєстрували найвищий відсоток ДВД і тяжкого ДВД. Слід зазначити, що частота ДВД достовірно вищою була в обстежених із ІМТ 30,0–34,9 та найбільш суттєвою в групі з ІМТ понад 35 кг/м² й складала відповідно 85,1 та 88,8 % (порівняно з групою осіб із ІМТ в межах норми (p<0,05–p<0,01)). У групі оглянутих осіб із дефіцитом маси

тіла спостерігали найвищий відсоток тяжкого дефіциту ДВД (58,9 %). Таким чином, ІМТ нижче 18,5 та вище 35 кг/м² є чинником ризику розвитку ДВД.

На рисунку 3 подано результати вивчення впливу сезонного чинника на середній рівень 25(ОН)D в сироватці крові обстежених. Проведений аналіз показав, що достовірно вищі показники рівня 25(ОН)D реєстрували у літню пору року (40,11±0,99) нмоль/л, а саме, найвищими вони були у серпні місяці (p<0,00001). Найнижчі показники рівня 25(ОН)D відзначали взимку (30,47±1,2) нмоль/л. Весною та осінню середній рівень 25(ОН)D склав (31,04±1,28) та (23,97±1,12) нмоль відповідно (рис. 2).

У молодих людей (20–34 роки) найвищий рівень 25(ОН)D фіксували влітку. Даний показник достовірно відрізнявся в обстежених (p<0,001) однолітків за іншої пори року (рис. 3).

В осіб зрілого віку реєстрували вірогідну різницю середнього рівня 25(ОН)D лише взимку (p<0,05), показник якого на 30,2 % був нижчим порівняно із середніми даними обстежених влітку.

Аналіз рівня 25(ОН)D у людей зрілого віку встановив найнижчі його показники весною, які були на 29,9 % нижче аналогічного рівня влітку (p<0,0001) та на 17 % – взимку (p<0,05).

Таблиця 4. Частота дефіциту вітаміну D серед дорослого населення України залежно від ІМТ (M±m) (n=1077)

Показник	ІМТ (кг/м ²)				
	<18,5 (n=26)	18,5–24,9 (n=302)	25,0–29,9 (n=398)	30,0–34,9 (n=228)	>35 (n=123)
25(ОН)D (нмоль/л)	25,5±4,2	35,6±1,4	34,9±1,1	34,2±1,4	29,8±1,4
ДВД (%)	88,5	77,8	80,9	85,1*	88,8**
Тяжкий ДВД (%)	57,9*	38,1	36,9	36,0	41,4

Примітка. Достовірність порівняно з показником групи із ІМТ 18,5–24,9 кг/м² (* – p<0,05, ** – p<0,01).

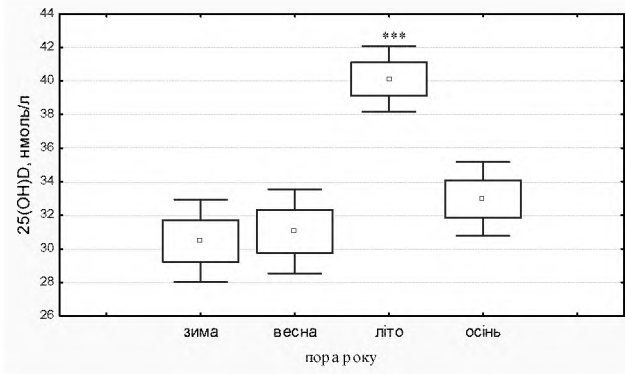


Рис. 2. Рівень 25(OH)D в сироватці крові обстежених залежно від пори року.
Примітка. Достовірність різниці $p < 0,0001$.

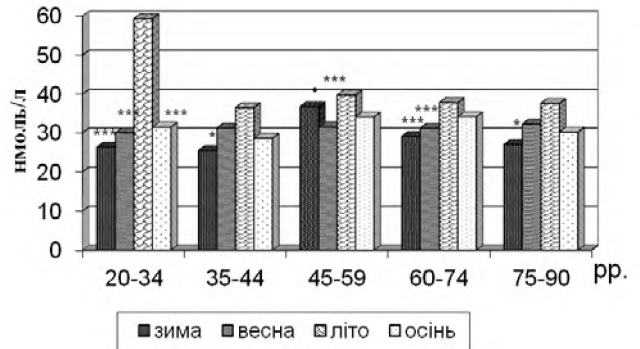


Рис. 3. Середній рівень 25(OH)D у жителів України залежно від віку та пори року обстеження.
Примітки: 1. *** – $p < 0,001$ порівняно з показниками влітку;
2. * – $p < 0,05$ порівняно з показниками влітку;
3. · – $p < 0,05$ порівняно з показниками весною.

В осіб похилого віку рівень 25(OH)D реєстрували найнижчим взимку і весною та склав $(29,1 \pm 1,4)$ і $(31,2 \pm 1,6)$ нмоль/л проти показників влітку $(37,9 \pm 1,2)$ нмоль/л. У літніх людей середній рівень 25(OH)D був найнижчим взимку і дорівнював $(26,9 \pm 3,3)$ нмоль/л та достовірно відрізнявся проти середніх даних рівня 25(OH)D в однолітків обстежених влітку $(37,7 \pm 3,4)$ нмоль/л ($p < 0,05$). Вивчення середньомісячних коливань рівня 25(OH)D у різних вікових групах населення представлено на рисунку 4. На цьому рисунку показано, що найнижчий рівень 25(OH)D реєстрували в грудні та склав $(12,36 \pm 1,23)$ нмоль/л у людей літнього віку, а в осіб похилого віку

він відповідав $(22,34 \pm 2,06)$ нмоль/л. В обстежених молодого та зрілого віку 25(OH)D відповідав $(18,53 \pm 5,86)$ та $(18,97 \pm 3,84)$ нмоль/л відповідно. Оскільки відомо, що синтез вітаміну D залежить від географічної широти, тому виникла необхідність проведення епідеміологічних досліджень рівня 25(OH)D у населення в різних географічних регіонах країни. За допомогою дисперсійного аналізу встановлено вплив регіону проживання населення на варіабельність показника 25(OH)D в сироватці їх крові ($F = 13,16$, $p < 0,001$). Результати дослідження рівня 25(OH)D представлено на рисунку 5.

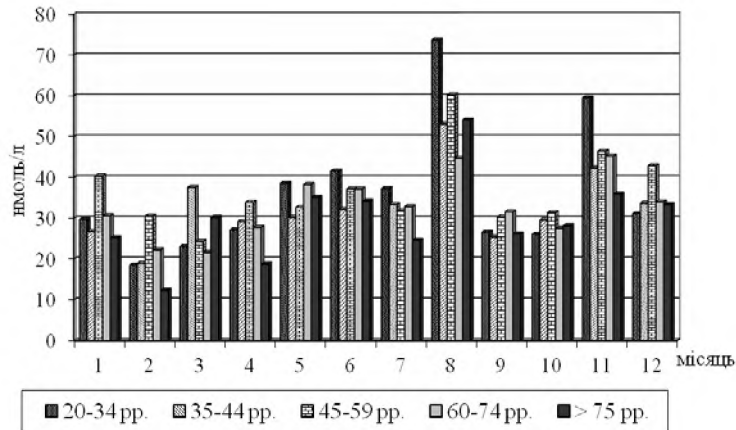


Рис. 4. Середньомісячне коливання рівня 25(OH)D в обстежених різних вікових груп.

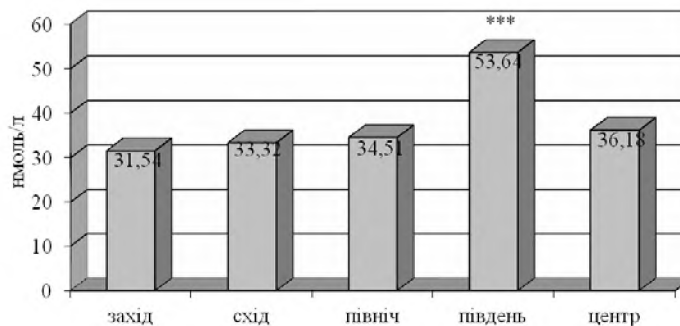


Рис. 5. Середній рівень 25(OH)D у населення України залежно від регіону проживання.
Примітка. *** – достовірність показника 25(OH)D у жителів південного регіону, $p < 0,001$.

Як видно із рисунка 6, для жителів південного регіону характерні вищі показники 25(OH)D проти обстежених інших регіонів ($p < 0,001$).

Отже, проведені дослідження виявили ще один чинник, який суттєво впливає на рівень 25(OH)D – це географічне положення території, де проживають жителі країни, які обстежувалися.

ВИСНОВКИ 1. Епідеміологічні дослідження встановили, що більшість населення України має дефіцит вітаміну D (81,8 %). Недостатність вітаміну D реєструють у 13,6 % обстежених та лише 4,6 % жителів мають рівень 25(OH)D у сироватці крові в межах норми.

2. Аналіз показників 25(OH)D у кожній віковій групі показав, що достовірно вищий його рівень ($41,16 \pm 2,53$) нмоль/л реєстрували у молодих людей порівняно з особами 35–44 роки ($p < 0,01$), 60–74 ($p < 0,05$) та 75 років і старше ($p < 0,05$). Найбільшу частку дефіциту вітаміну D діагностували в групі осіб старше 75 років (84,3 %).

3. Чинниками розвитку дефіциту вітаміну D серед населення України є жіноча стать, ожиріння (ІМТ понад 35 кг/м^2), дефіцит маси (ІМТ менше $18,5 \text{ кг/м}^2$), зимова пора року та проживання не в південному регіоні країни.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Holick M. F. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis [Текст] / M. F. Holick // Am. J. Clin. Nutr. – 2004. – Vol. 79 (890). – P. 362–371.
2. Holick M. F. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health [Текст] / M. F. Holick // Mayo Clin. Proc. – 2006. – Vol. 81 (3). – P. 353–373
3. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe [Текст] / R. P Van Der Wielen, M. R. Lowik, H. Vandenberg [et al.] // Lancet. – 1995. – Vol. 346. – P. 207–210.
4. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women [Текст] / M. B. Snijder, R. M. Van Dam, M. Visser [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 4119–4123.
5. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy [Текст] / M. F. Holick, E. S. Siris, N. Binkley [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 3215–3224.
6. Vitamin D inadequacy in postmenopausal women in Eastern Asia [Текст] / S. K. Lim, A. W. Kung, S. Sompongse [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2008. – Vol. 24. – P. 99–106.
7. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice [Текст] / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96 (7). – P. 1911–193.

Отримано 17.01.13

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО БАЛАНСУ В ХВОРИХ НА СИСТЕМНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ З ПОШКОДЖЕННЯМ ЛЕГЕНЬ

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО БАЛАНСУ В ХВОРИХ НА СИСТЕМНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ З ПОШКОДЖЕННЯМ ЛЕГЕНЬ – За останні роки вчені встановили, що найпоширенішим і найнебезпечнішим ускладненням системної склеродермії (ССД) є ураження легень, важливу роль у розвитку якого відіграють прозапальні та антизапальні цитокіни. Метою нашого дослідження було проаналізувати активність продукції цитокінів імунокомпетентними клітинами у хворих на ССД з пошкодженням та без пошкодження легень (ПЛ). Було обстежено 74 хворих на ССД, з них 51 (71,8 %) з ПЛ і 23 хворих (28,2 %) без ПЛ за допомогою клінічних, рентгенологічних досліджень, імуноферментного та імунофлюоресцентного аналізів. Аналіз отриманих даних у хворих на ССД без ПЛ показав: підвищену активність Т-хелперів 2-го та 3-го типів з посиленою продукцією інтерлейкіну (IL4) та трансформуючого фактора росту- β (TGF- β) в сироватці крові. Хворі на ССД з ПЛ, порівняно з хворими на ССД без ПЛ, мають підвищення рівнів моноцитарно-хемокинового протеїну-1 (MCP-1) – у 2,1; TGF- β – у 1,8 раз, IL4 – у 2,0 рази, IL17 – у 2,7 раз, вмісту IL17 в Т-хелперах 17 типу – у 2,5 раз, а IL 4 – у 1,2 раз в цих же клітинах. Отже, підвищення рівня MCP-1, IL17 у сироватці крові та кількості позитивних Т-хелперів 17 типу є маркерами ризику раннього пошкодження легень у хворих на ССД.

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ЛЕГКИХ – За последние годы ученые установили, что самым распространенным и опасным осложнением системной склеродермии (ССД) является поражение легких, важную роль в развитии которого играют провоспалительные и противовоспалительные цитокины. Целью нашего исследования было проанализировать активность продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками у больных ССД с повреждением и без повреждения легких (ПЛ). Было обследовано 74 больных ССД, из них 51 (71,8 %) с ПЛ и 23 больных (28,2 %) без ПЛ с помощью клинических, рентгенологических исследований, иммуноферментного и иммунофлюоресцентного анализов. Анализ полученных данных у больных ССД без ПЛ показал: повышенную активность Т-хелперов 2-го и 3-го типов с усилением продукции интерлейкина (IL4) и трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) в сыворотке крови. Больные ССД с ПЛ, по сравнению с больными ССД без ПЛ, имели повышение уровня моноцитарно-хемокинового протеина-1 (MCP-1) – в 2,1, TGF- β – в 1,8 раз, IL4 – в 2,0 раза, IL17 – в 2,7 раз, содержания IL17 в Т-хелперах 17 типа – в 2,5 раз, а IL4 – в 1,2 раз в этих же клетках. Следовательно, повышение уровня MCP-1, IL17 в сыворотке крови и количества положительных Т-хелперов 17 типа являются маркерами риска раннего повреждения легких у больных ССД.

PECULIARITIES OF CYTOKINE BALANCE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA WITH LUNG INJURY – Nowadays, scientists have found that the most common and dangerous complication of systemic sclerosis (SSc) is a lung damage, an important role in the development of this complication play proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. The aim of our study was to analyze the activity of cytokine production by immunocompetent cells in patients with SSc with damage and without damage of the lungs (DL). We examined 74 patients with SSc, 51 (71.8 %) of whom with DL and 23 patients (28.2 %) without DL. We examined them through clinical and X-ray studies, ELISA and immunofluorescence analysis. Analysis of the results in patients with SSc without DL showed increased activity of T-helper 2-nd and 3-rd types with increased production interleukin (IL4)

and transforming growth factor- β (TGF- β) in serum. Patients with SSc with DL compared with patients with SSc without DL have increased levels of monocyte-chemokines protein-1 (MCP-1) – in 2.1 times, TGF- β – 1.8 times, IL4 – in 2.0 times, IL17 – 2.7 times, the content of IL17 in T-helper type 17 – in 2.5 times, and IL4 – 1.2 times in the same cells. Thus, increased MCP-1, IL17 in the serum and the number of positive T-helper type 17 are markers of the risk of early lung injury in patients with SSc.

Ключові слова: імунна відповідь, системна склеродермія, пошкодження легень.

Ключевые слова: иммунный ответ, системная склеродермия, повреждение легких.

Key words: immune response, system scleroderma, lung injury.

ВСТУП ССД входить до групи системних уражень сполучної тканини. Захворюваність на ССД, за даними американських авторів, становить 19,1 осіб на мільйон населення, а поширеність – 286 чоловік на мільйон [2, 4]. Європейські епідеміологічні дослідження представляють більш скромні результати: захворюваність – 3,7 на мільйон населення, поширеність – 30,8 випадків на мільйон населення. Летальність коливається від 1,4 до 5,3 випадків на мільйон населення та в основному зумовлена розвитком дихальної недостатності. Важливу роль у розвитку ССД та легневих ускладнень відіграють імунологічні фактори, зокрема прозапальні та антизапальні цитокіни [3, 6].

Метою роботи було проаналізувати активність продукції цитокінів імунокомпетентними клітинами в хворих на ССД з пошкодженням та без пошкодження легень.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Було обстежено 74 хворих на системну склеродермію (ССД), з них 21 хворий (друга група) без пошкодження легень, а 53 хворих (третя група) з пошкодженням легень (ПЛ). Також було обстежено 23 практично здорових осіб, які склали контрольну групу (перша група). Клінічне обстеження хворих на ССД включало характеристику шкірного синдрому, судинних проявів, ураження опорно-рухового апарату, патології внутрішніх органів, особливо органів дихання (рентгенологічні обстеження). Тяжкість периферичних і вісцеральних змін оцінювали за допомогою шкал, розроблених Т. А. Medsger та співавт. [7]. Діагноз виставляли на основі класифікаційних критеріїв, затверджених Європейською асоціацією ревматологів (2003). При дослідженні цитокінового балансу в даних хворих було застосовано наступні методи: імуноферментний та імунофлюоресцентний аналізи для оцінки рівня відповідних цитокінів та їх вмісту в Т-хелперних клітинах.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Проведені імунологічні дослідження хворих на ССД показали наступні особливості цитокінового балансу в обстежених осіб.

У таблиці 1 вказані рівні цитокінів у сироватці крові та CD4+-лімфоцитах в практично здорових осіб, хворих на ССД з ПЛ та без ПЛ.

Таблиця 1. Особливості цитокинового балансу в пацієнтів із системною склеродермією з пошкодженням легень та без пошкодження легень

Показник	Контроль (n=23)	ССД-ПЛ (n=21)	ССД+ПЛ (n=53)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	1	2	3			
MCP-1 pg/ml	94,9 ± 7,9	154,7 ± 26,2	303,4 ± 25,0	<0,05	<0,001	<0,01
IL12 pg/ml	51,0 ± 13,1	78,0 ± 19,0	87,7 ± 19,9	>0,05	>0,05	>0,05
TGF-β pg/ml	431,1 ± 37,65	532,3 ± 52,2	624,2 ± 30,9	<0,05	<0,05	<0,05
INF-γ pg/ml	11,2 ± 0,6	19,9 ± 6,8	31,0 ± 13,4	>0,05	>0,05	>0,05
CD4+INF-γ + %	20,6 ± 1,1	18,0 ± 5,5	29,0 ± 5,8	>0,05	>0,05	>0,05
IL4 pg/ml	1,09 ± 0,38	3,31 ± 1,5	6,71 ± 2,6	>0,05	<0,01	<0,05
CD4+IL4 + %	1,8 ± 0,7	3,7 ± 1,5	4,7 ± 1,4	<0,05	<0,01	>0,05
IL17 pg/ml	6,1 ± 0,7	7,0 ± 1,7	18,9 ± 2,3	>0,05	<0,001	<0,01
CD4+IL17+%	3,0 ± 0,3	3,6 ± 1,4	9,0 ± 2,9	>0,05	<0,01	<0,01
CD4+IL17+INF-γ + %	5,8 ± 0,4	5,4 ± 1,4	10,8 ± 3,1	>0,05	>0,05	>0,05, 0,05
CD4+IL17+IL4+%	1,0 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,8 ± 0,2	>0,05	<0,05	>0,05

Як видно з таблиці, у хворих на ССД без ПЛ встановлено посилену продукцію мононуклеарно-фагоцитарними клітинами хемокінового протеїну-1 (MCP-1) до (154,7 ± 26,2) pg/ml, порівняно з практично здоровими особами – (94,8 ± 7,9) pg/ml ($p_{1-2} < 0,05$), особливо він зростає у хворих на ССД з ПЛ до (303,4 ± 25,0) pg/ml ($p_{1-3} < 0,001$) у 2,1 рази, що відрізняло цю групу від пацієнтів із ССД без ПЛ ($p_{2-3} < 0,01$). У хворих на ССД без ПЛ продукція Т-хелперами 3-го типу TGF-β, який має важливе значення у фібротично-склеротичних процесах [8] шкіри та вісцеральних органів, здійснювалась посилено. Рівень цього цитокину був високим – (532,3 ± 52,2) pg/ml, порівняно зі здоровими обстеженими – (431,1 ± 37,7) pg/ml ($p_{1-2} < 0,05$) і збільшувався в групі хворих на ССД з ПЛ – (624,2 ± 30,9) pg/ml ($p_{1-3} < 0,05$), що теж відрізняло їх від хворих на ССД без ПЛ ($p_{2-3} < 0,05$). Пацієнти із ССД з ПЛ та без ПЛД мали тенденцію до посилення продукції INF-γ у сироватці крові й більш активне накопичення в Т-хелперах 1-го типу, але без вірогідності, що зумовлене, ймовірно, невисокою продукцією IL12 антигенпрезентуючими клітинами. Разом з тим, Т-хелперні клітини 2-го типу мали характерне накопичення IL4 до (3,7 ± 1,5) % в групі хворих на ССД без ПЛ ($p_{1-2} < 0,05$), що зумовлювало тенденцію до підвищеного рівня цього цитокину в сироватці крові хворих – до (3,31 ± 1,5) pg/ml ($p_{1-2} > 0,05$), але особливо виражені зміни цього цитокину були в пацієнтів із ССД з ПЛ: в клітинах – до (4,7 ± 1,4) % ($p_{1-3} < 0,01$) та в сироватці крові – до (6,71 ± 2,6) pg/ml ($p_{1-3} < 0,01$), порівняно з контрольною групою: в клітинах – (1,8 ± 0,7) %, у сироватці крові – (1,09 ± 0,38) pg/ml. Важливо зазначити, що рівень IL4 в сироватці крові у пацієнтів із ССД з ПЛ був підвищений у 2,2 рази порівняно з хворими на ССД без ПЛ ($p_{2-3} < 0,01$). Було встановлено у третій групі хворих також значне наростання рівня IL17 у сироватці крові (18,9 ± 2,3) pg/ml в 3,1 рази, порівняно зі здоровими обстеженими ((6,1 ± 0,7) pg/ml, $p_{1-3} < 0,001$) та у 2,7 рази порівняно з хворими другої групи (7,0 ± 1,7) pg/ml, $p_{2-3} < 0,01$). Ці особливості відповідали збільшенню кількості ізольованих Т-хелперів 17 (9,0 ± 2,9) % у хворих на ССД з ПЛ в 3,0 рази ($p_{1-3} < 0,001$), порівняно зі здоровими, та в 2,5 рази, порівняно з хворими на ССД без ПЛ ($p_{2-3} < 0,01$), а з подвійним внутрішньоклітинним маркуванням по цитокинах CD4+IL17+IL4+ (1,8 ± 0,2) % теж наростання кількості

у 1,9 рази порівняно зі здоровими ((1,0 ± 0,2) %, $p_{1-3} < 0,05$). Якщо порівняти групи хворих на ССД з ПЛ та без ПЛ, то можна встановити наступні закономірності за синтезом цитокинів, так, у хворих на ССД з ПЛ встановлено більш активний синтез та відповідно рівень в сироватці крові: MCP-1 – у 2,1, TGF-β – у 1,8 рази ($p < 0,01$), IL4 – у 2,0 рази, IL17 – у 2,7 рази та його вмісту в CD4+ клітинах – у 2,5 рази, а також CD4+IL17+IL4+ – у 1,2 рази.

Проведений кореляційний багатофакторний аналіз цитокинових факторів ризику пошкодження легень показав, що рівні MCP-1 та інтерлейкіну-17 (IL17) в сироватці крові, а також кількість CD4+IL17+-лімфоцитів є основним предикторами раннього пошкодження легень у хворих на ССД. Кореляцію таких закономірностей показано на рисунку 1.

У хворих на ССД імунокомпетентні клітини активно продукують фактори, що впливають на фібротичні процеси сполучної тканини: TGF-β [8], IL4 [5]. В обстежених хворих на ССД ми виявили виражену активацію хелперів 2-го, 3-го типів з підвищеною продукцією саме цих цитокинів, які підтверджує дослідженнями ряд вчених [9]. Проведене дослідження показало підвищення рівня TGF-β в сироватці крові хворих на

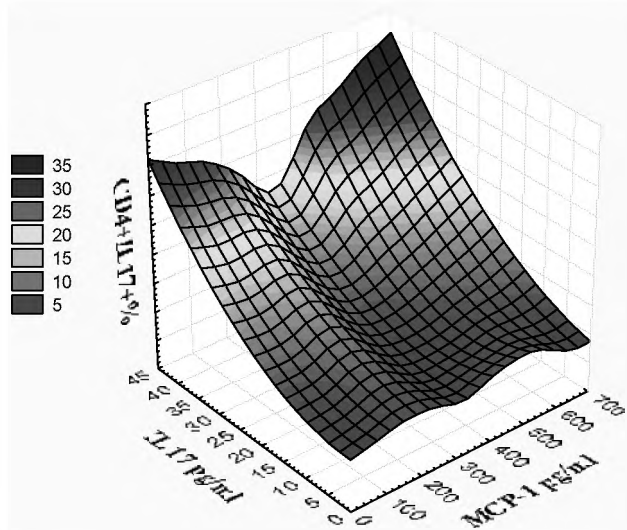


Рис. 1. Мультифакторний аналіз цитокинового ризику розвитку пошкодження легень у хворих на ССД.

ССД без ПЛ з початковою стадією пневмофіброзу, разом з тим, інші вчені [11] стверджують, що вірогідне збільшення TGF- β встановлене лише в середньотяжкій та тяжкій стадіях фіброзу. Хоча варто зазначити, що цей показник не є критерійним для хворих на ССД з ПЛ ($r=0,32$). Як відомо, IL4 є не тільки цитокином, що впливає на активність антилігеногенезу загалом, розвиток реактивного механізму в формуванні імунного запалення, відомий його вплив на підвищення синтезу колагену та розвиток фібротичних процесів, зокрема при ССД [12]. У досліджуваних осіб встановлено значний приріст рівня IL4 в сироватці крові, а також накопичення його у відповідних Т-хелперах 2-го типу, що створює резерв для подальших фібротичних змін у легенях. Крім того, в даних хворих встановлено також вірогідне підвищення кількості комбінованих хелперних субпопуляцій, що містять IL4 та IL17, які створюють ризик більш активного під'єднання імунного запалення судин, що може призводити до розвитку раннього легеневого васкуліту.

У хворих на ССД з ПЛ виявлено, крім активації хелперів 2-го, 3-го типів, ще і посилену функціональну здатність Т-хелперів 17-го типу з можливим як фібротичним, так і судинним пошкодженням легень. Цікаво зазначити, що в досліджуваних хворих на ССД без ПЛ рівень IL17 в крові мав лише тенденцію до підвищення, а в групі ССД з ПЛ був вірогідно вищим порівняно як з контрольною, так і з групою ССД без ПЛ. У досліджуваних хворих також спостерігали збільшення кількості CD4+IL17+ -лімфоцитів у хворих на ССД з ПЛ, що відповідало даним цих досліджень. Ці дані вказують на значну роль цього цитокіну при пошкодженні легень із ризиком розвитку раннього пневмофіброзу та ендотеліальної дисфункції легеневої судин і формування васкуліту, що співзвучно з дослідженнями провідних вчених [9].

Активний біомаркер запуску цитокинової прозапальної здатності імунотропних клітин є хемотаксичний моноцитарний протеїн-1 або β -хемокін класу СС ліганд 2 (CCL2), який визначає міграційну активність моноцитів/макрофагів і значною мірою може впливати на запуск імунозалежних запальних процесів [12]. Ми встановили, що цей фактор більш активно продукується клітинами у хворих на ССД не залежно від пошкодження легень, але рівень його значно вищий у пацієнтів із ССД та ПЛ. Це свідчить про певні асоціації продукції цього цитокіну з активністю імунного запалення, яке може впливати на формування легеневої ускладненості ССД, зокрема пневмофіброзу та легеневого васкуліту [10].

Проведений багатофакторний кореляційний аналіз цитокинового профілю у хворих на ССД з ПЛ та без ПЛ, що найбільш значущими імунозалежними цитокиновими факторами ризику розвитку пошкодження легень при ССД є: підвищення рівнів у сироватці крові MCP-1 та IL17, а також збільшення кількості CD4+IL17+ лімфоцитів.

ВИСНОВКИ 1. У хворих на ССД без ПЛ встановлено підвищену активність Т-хелперів 2-го та 3-го типів з підвищеною продукцією IL4 та TGF- β , а при ПЛ ще і Т-хелперів 17-го типу з підвищенням синтезу IL17 та додатково і IL4 через збільшення кількості CD4+IL17+IL4+ -лімфоцитів.

2. Хворі на ССД з ПЛ порівняно з пацієнтами із ССД без ПЛ мають підвищення цитокинового профілю за наступними показниками: MCP-1 – у 2,1, TGF- β – у 1,8 рази, IL4 – у 2,0 рази, IL17 – у 2,7 рази, вміст IL17 в CD4+ клітинах – у 2,5 рази, а також IL4 у CD4+IL17+IL4+лімфоцитах – у 1,2 рази.

3. Підвищення рівня MCP-1, IL17 у сироватці крові та кількості позитивних CD4+IL17+лімфоцитів є маркерами ризику раннього пошкодження легень у хворих на ССД.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баткаев Э. А. Склеродермия : учебн. пособ. Российская медицинская академия последипломного образования / Э. А. Баткаев, Ю. А. Галямова. – М. : Медицина. – 2007. – 321 с.
2. Надашкевич О. Н. До питання імунологічного статусу при системній склеродермії / О. Н. Надашкевич // Львівський медичний часопис. – 2009. – № 1. – С. 17–18.
3. Яцишин Р. І. Системна склеродермія. Особливості патогенезу та імунної регуляції захворювання / Р. І. Яцишин // Укр. ревмат. журнал. – 2009. – № 8. – С. 17–20.
4. Frech T. Prevalence and correlates of sleep disturbance in systemic sclerosis-results from the UCLA scleroderma quality of life study / T. Frech, R. D. Hays, P. Maranian // Rheumatology (Oxford). – 2011. – № 1. – P. 12–16.
5. Furuzawa-Carballeda J. Subcutaneous administration of polymerized type I collagen downregulates interleukin (IL)-17A, IL-22 and transforming growth factor- β 1 expression, and increases Foxp3-expressing cells in localized scleroderma / M. Ortiz-Avalos, G. Lima, F. Jurado-Santa Cruz, L. Llorente // Clin. Exp. Dermatol. – 2012. – № 37. – P. 599–609.
6. LeRoy E.G. A brief overview of the pathogenesis of scleroderma (systemic sclerosis) / E. G. LeRoy // Ann. Rheum. Dis. – 1992. – Vol. 51. – P. 286–288.
7. Medsger T. A. Survival in systemic sclerosis (scleroderma) / T. A. Medsger, A. T. Masi, G. P. Rodnan [et al.] // Ann. Intern. Med. – № 75. – 1971. – P. 369–376.
8. Sargent J. A TGF β -responsive gene signature is associated with a subset of diffuse scleroderma with increased disease severity // J. Sargent, A. Milano, S. Bhattacharyya [et al.] / J. Invest. Dermatol. – 2010. – № 130. – P. 694–705.
9. Shilling R. Role of Th17 cells and IL-17 in lung transplant rejection / R. Shilling, D. Wilkes // Immunopathol. – 2011. – № 2. – P. 35–40.
10. Steen V. D. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma / V. D. Steen, T. A. Medsger // Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 43. – P. 2437–2444.
11. Yoshizaki A. Cell adhesion molecules regulate fibrotic process via Th1/Th2/Th17 cell balance in a bleomycin-induced scleroderma model / A. Yoshizaki, K. Yanaba, Y. Iwata [et al.] // J. Immunol. – 2010. – № 185. – P. 2502–2515.
12. MCP-1–2518 A/G Single Nucleotide Polymorphism in Slovak Patients with Systemic Sclerosis / Zdenka Navratilova, Jozef Lukac, Frantisek Mrazek, Eva Kriegova // Mediators Inflamm. – 2008. – Published online 2008 June 2.

Отримано 11.02.13

ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ І ЩИТОПОДІБНА ЗАЛОЗА: КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПАРАЛЕЛІ

ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ І ЩИТОПОДІБНА ЗАЛОЗА: КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПАРАЛЕЛІ – На підставі обстеження 176 пацієнтів із різних зон проживання Рівненської області вивчено вплив морфологічних і функціональних порушень щитоподібної залози на виникнення і персистенцію фібриляції передсердь. Аналіз патології щитоподібної залози в обстеженого контингенту хворих не дозволив визначити суттєві й специфічні розбіжності клініко-функціонального статусу в пацієнтів із фібриляцією передсердь, що зумовлено коморбідністю, тривалістю порушення ритму і, відповідно, наявністю нівелюючих симптомів хронічної серцевої недостатності. Особливу увагу слід приділити субклінічним варіантам патології щитоподібної залози, які за відсутності клінічних проявів ендокринної дисфункції можуть впливати на розвиток фібриляції передсердь, а лікування останньої може спричиняти ятрогенні реакції.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА: КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ – При обследовании 176 пациентов из разных зон проживания Ривненской области изучено влияние морфологических и функциональных нарушений щитовидной железы на возникновение и персистенцию фибрилляции предсердий. Анализ патологии щитовидной железы у обследованного контингента больных не позволил определить существенные и специфические отличия клинико-функционального состояния у пациентов с фибрилляцией предсердий, что обусловлено коморбидностью, длительностью нарушения ритма и, соответственно, наличием нивелирующих симптомов хронической сердечной недостаточности. Особое внимание следует уделить субклиническим вариантам патологии щитовидной железы, которые при отсутствии клинических проявлений эндокринной дисфункции могут влиять на развитие фибрилляции предсердий, а лечение последней может способствовать ятрогенным реакциям.

CLINICAL AND FUNCTIONAL PARALLELS BETWEEN FIBRILLATION OF ATRIUM AND THYROID GLAND – On the basis of examination of 176 patients from the different areas of Rivne region there was studied the influence of morphological and functional disorders of thyroid gland on origin and persistence of atrial fibrillation. The analysis of pathology of thyroid gland of examined patients did not allow to define the substantial and specific differences of clinical and functional status of patients with atrial fibrillation, which was caused by comorbidity, duration of disorders of rhythm and presence of symptoms of chronic heart failure. Special attention must be paid to the subclinical variants of pathology of thyroid gland which even without the clinical symptoms of endocrinological dysfunction can influence on origin of atrial fibrillation and its treatment can cause adverse effects.

Ключові слова: фібриляція передсердь, гіпертиреоз, гіпотиреоз.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, гипертиреоз, гипотиреоз.

Key words: atrial fibrillation, hyperthyroidism, hypothyroidism.

ВСТУП Фібриляція передсердь (ФП) – одне із найпоширеніших порушень ритму в світі, що має несприятливу тенденцію до зростання, розвитку аритмогенної кардіопатії та кардіоемболічних ускладнень [1, 2]. Серед госпіталізованих хворих з порушеннями ритму 40 % складають пацієнти із ФП [3]. Згідно з п'ятирічними даними дослідження SPRINT, шпитальна летальність у хворих із ФП була в 1,6 раза більшою, а

однорічна і п'ятирічна летальність при пароксизмальній формі ФП виявилась у 2,4 і 1,7 раза вищою, ніж у хворих із синусним ритмом.

За етіологічними ознаками ФП передсердь може бути клапанною, як правило, ревматичного генезу та неклапанною, пов'язаною із хронічною серцевою недостатністю (СН), ішемічною хворобою серця (ІХС), артеріальною гіпертензією (АГ), кардіоміопатіями, цукровим діабетом, ожирінням. Ізольовану (ідіопатичну) форму спостерігають у пацієнтів молодше 60 років, у яких відсутні клініко-ехокардіографічні ознаки серцево-легеневого захворювання і зустрічається у 15 % від загальної кількості хворих із ФП. Окремо класифікують вторинну ФП, що спровокована гострим інфарктом міокарда, перикардитом, міокардитом, тиреоїдитом або гострою легеневою недостатністю, чи після операцій на серці [4]. При проведенні скринінгового дослідження стану щитоподібної залози майже у 500 хворих із порушеннями ритму спеціалісти ННЦ "Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска" НАМН України у 17 % обстежених виявили порушені її функції. Проте оцінка впливу стану щитоподібної залози на серцево-судинну систему, за даними досліджень різних авторів, досить суперечлива. Найбільшою проблемою залишається ідентифікація і вивчення тиреоїдного статусу у зв'язку із його нестабільністю як у часі, так і в процесі перебігу причинного захворювання. Також продовжуються дискусії щодо розуміння нормальних рівнів основних маркерів функції щитоподібної залози [5].

У питанні причин виникнення фібриляції передсердь, особливостей її перебігу, ускладнень, тактики ведення хворих мають місце ряд невирішених вагомих, організаційних, методичних і медичних проблем, які вимагають наступної розробки і вирішення.

Метою дослідження стало оцінити можливий вплив морфологічних і функціональних порушень щитоподібної залози у хворих із різних зон проживання Рівненської області на виникнення і персистенцію фібриляції передсердь.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідженням охоплено 176 пацієнтів із ФП, які перебували на стаціонарному обстеженні й лікуванні у відділенні лікування складних порушень серцевого ритму та ендоваскулярної рентген-хірургії. Для верифікації діагнозу ФП використано критерії EHRA (2007). Усіх хворих на ФП було поділено на три групи залежно від функціонального стану щитоподібної залози: еутиреоз – контрольна група (n=152), гіпертиреоз (n=13) і гіпотиреоз (n=11). Із цих хворих, залежно від місця проживання, відібрано 156 пацієнтів із ФП, яких поділили на дві групи: перша 49 осіб, мешканців районів, яких віднесено до зон радіаційного забруднення, і друга група – 107 жителів інших районів (контрольна група). Останні не відрізнялись достовірно за віком, статтю та індексом Кетле, статусом куріння і рівнем середньодинамічного артеріального тиску.

Крім визначення ведучих факторів ризику і коморбідних станів, оцінювали також тромботичний ризик за шкалою CHADS₂, проводили ультразвукове дослідження серця і щитоподібної залози, визначали концентрацію тиреотропного гормону (ТТГ), гормонів щитоподібної залози (загальний і вільний тироксин-Т₄ та трийодотиронін-Т₃) і антитиреоїдних антитіл за стандартизованими методиками. Еутиреоз визначали при значеннях ТТГ 0,45–4,49 мМЕ/л, субклінічний гіпотиреоз діагностували при значеннях ТТГ нижче 0,45 мМЕ/л і нормальному рівні Т₄. За медикаментозну еутиреоїдну гіпертироксинемію на тлі лікування аміодароном приймали лабораторні зміни, що характеризувались підвищенням рівнів Т₄ при нормальних або знижених значеннях Т₃.

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою програм SPSS® v. 13.0. Standart Version (SPSS Inc.). Критичний рівень значущості (p) при перевірці статистичних даних приймали меншим 0,05. Для порівняння середніх значень між групами використовували неспарений t-тест, при цьому критерій Стьюдента застосовували в разі нормального розподілу, в інших випадках для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Мана–Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Загальновідомо вплив на серцевий ритм порушень функції щитоподібної залози. З іншого боку, структурний і функціональний стан щитоподібної залози суттєво залежить від зони проживання (ендемичні регіони, зони радіаційного забруднення). Низка північних районів Рівненської області входить у число регіонів, що зазнали радіаційного забруднення унаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Ми дослідили структурний і

функціональний стан щитоподібної залози у хворих із ФП в цілому, а також залежно від зони проживання.

При вивченні структурного і функціонального стану щитоподібної залози у пацієнтів з ФП із різних зон проживання Рівненської області зміни виявлено у 65 % обстежених. У більшості це були структурні зміни, за даними сонографії, і лише у 14 і 16 % (відповідно до зони проживання, p>0,05) встановлено порушення функціонального стану щитоподібної залози. У 8,79 % обстежених діагностовано гіпертиреоз, у 2,19 % – кордароніндукований гіпертиреоз і у 7,86 % – гіпотиреоз. Незважаючи, що у майже у третини пацієнтів (30,77 %) підтверджено тиреотоксикоз тяжкого ступеня, у 81,54 % хворих з гіперфункцією щитоподібної залози і ФП традиційно у медичній документації фігурує основний діагноз ІХС або поєднання ІХС і гіпертонічної хвороби. Серед вказаної групи у 7,67 % тиреотоксикоз виявлено уперше. Аналогічно в усіх хворих із зниженням функції щитоподібної залози, за виключенням одного, теж як основний діагноз визначено ІХС з порушенням ритму. Слід зазначити, що у 36,37 % цих хворих було виявлено субклінічний гіпотиреоз.

Клініко-функціональну характеристику хворих із ФП і порушення функції щитоподібної залози представлено у таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, пацієнти із патологією щитоподібної залози були молодшими за віком, особливо з тиреотоксикозом (p=0,040) порівняно з рештою хворих із ФП. Серед пацієнтів з ФП і гіпертиреозом переважали особи жіночої статі (76,92 %, p=0,047 порівняно із контролем), при гіпотиреозі поділ за статтю був однаковим.

Таблиця 1. Клінічна і морфофункціональна характеристика хворих із фібриляцією передсердь і патологією щитоподібної залози

Показник	Контроль	Гіпертиреоз	Гіпотиреоз
n	152	13	11
Вік, роки	59,37±0,92	53,85±2,30 ¹	55,00±3,24
Стать, чол., %	71,55	23,08 ¹	50,00
Індекс Кетле	29,91±0,43	29,60±1,63	31,38±1,69
Трив.анамнезу ФП, міс.	30,06±2,03	20,96±5,78	13,59±6,35 ¹
Форма ФП, %:			
– пароксизмальна;	29,49	18,18	0 ¹
– персистуюча;	47,43	54,55	50,00
– постійна	23,08	27,27	50,00 ¹
АГ, %	80,95	83,33	70,00
ЦД, %	13,24	16,67	11,11
ХОЗЛ, %	18,64	7,69	25,00
ФК NYHA (M±m):	2,36±0,07	2,16±0,24	2,30±0,15
I ФК, %	13,41	25,00	0
II ФК, %	43,90	33,33	54,54
III ФК, %	36,59	41,67	36,36
IV ФК, %	6,10	0	9,09
СДТ, мм рт.ст.	112,54±1,47	118,33±6,53	106,55±6,39
CHADS ₂	1,74±0,09	1,63±0,26	1,57±0,43
Загальний холестерин, ммоль/л	5,01±0,11	4,42±0,30	5,54±0,43 ²
Тригліцериди, ммоль/л	1,42±0,07	0,98±0,13 ¹	1,03±0,13 ¹
Ліве передсердя, см	4,50±0,05	4,25±0,10	4,90±0,26 ²
Індекс КДР, см/м ²	2,82±0,05	2,76±0,10	2,85±0,12
Індекс маси міокарда, г/м ²	144,86±4,11	131,00±7,31	138,38±8,50
Фракція викиду, %	50,37±1,09	55,31±1,95	49,24±2,12 ²

Примітки: 1. ¹ – достовірність різниці з контролем, p<0,05;

2. ² – достовірність різниці між хворими з порушеннями функції щитоподібної залози, p<0,05.

За масою тіла, наявністю супутньої патології різниці між пацієнтами не встановлено, частково очевидно через відносно малі групи пацієнтів із тиреоїдною патологією. Тривалість анамнезу ФП у останніх була нижчою, ніж у контролі, особливо у хворих з гіпотиреозом ($p=0,030$).

Гіпертиреоз у половини пацієнтів асоціював із персистуючою ФП, майже у третини пацієнтів його діагностували на тлі перманентної форми і лише у 18,15 % супроводжував пароксизми ФП. При гіпотиреозі у 54,55 % випадків реєстрували постійну ФП, і у 45,45 % – персистуючу.

Показники центральної гемодинаміки, функціональний клас серцевої недостатності (ФК NYHA) і тромботичний ризик за шкалою CHADS₂ переважно визначався ФП, а не функцією щитоподібної залози. Тому між групами достовірної різниці не встановлено. За показниками ліпідного обміну закономірно гіперхолестеринемія була найбільшою у хворих на гіпотиреоз ($p=0,034$), хоча контрольну групу було представлено переважно особами чоловічої статі, старшими за віком і з симптоматикою атеросклерозу й ІХС. В останніх порівняно вищим виявився рівень тригліцеридів ($p=0,040$). При гіпертиреозі у хворих з ФП, незважаючи на супутню патологію, показники загального холестерину й особливо тригліцеридів ($p=0,013$) були найнижчими.

За морфометричними характеристиками лише встановлено переважну атріомегалію у хворих з ФП і гіпотиреозом ($p=0,016$), за розмірами шлуночків, товщиною стінок і масометричними показниками достовірної різниці між групами не встановлено. Фракція викиду достовірно різнилась лише між хворими з порушеннями функції щитоподібної залози і була зниженою при гіпотиреозі ($p=0,047$).

При порівнянні даних у хворих із ФП, залежно від території проживання, встановлено відносне зниження рівня тиреотропного гормону в пацієнтів із зони забруднення – ($0,87\pm 0,37$) мМЕ/л порівняно з контролем – ($3,57\pm 0,84$) мМЕ/л, $p=0,036$. Проте серед хворих з ФП, за даними УЗД, зміни розмірів і структури щитоподібної залози виявлено у 65 % обстежених пацієнтів з ФП першої групи і 64 % – другої групи, порушення її функціонального стану, відповідно у 16 і 14 % ($p>0,05$). За структурними змінами щитоподібної залози хворі з ФП достовірно відрізнялись від пацієнтів із синусовим ритмом, проте між першою і другою групами хворих на ФП достовірної залежності від зони проживання не виявлено. Детальний аналіз характеру функціональних порушень щитоподібної залози виявив переважання підвищення функції

(гіпертиреоз) у 2,6 рази в першій групі і, навпаки, гіпофункцію – у 3 рази частіше у хворих другої групи. Співвідношення між клінічними формами ФП характеризувалось достовірним переважанням більш тяжкої персистуючої форми ФП у хворих першої групи, порівняно з переважанням пароксизмальної форми у другій групі ($p=0,040$), що відповідно мало вплив на структурне ремоделювання міокарда за даними ехокардіоскопії, зокрема зниження відносної товщини стінок міокарда – ($0,38\pm 0,01$) од. проти ($0,42\pm 0,01$) од. у контролі, $p=0,048$ і збільшення індексу “об’єм-маса” – ($0,65\pm 0,02$) проти ($0,59\pm 0,01$) г/м², $p=0,047$.

ВИСНОВКИ Аналіз патології щитоподібної залози в обстеженого контингенту пацієнтів не дозволив визначити суттєві й специфічні розбіжності клініко-функціонального статусу у хворих з ФП, що очевидно зумовлено коморбідністю, тривалістю порушення ритму і, відповідно, наявністю нівелюючих симптомів хронічної серцевої недостатності.

Отримані результати підтверджують невирішеність сучасного стану проблеми оцінки змін морфофункціонального стану щитоподібної залози і порушень серцевого ритму. Особливу увагу слід звернути на субклінічні варіанти патології щитоподібної залози, що за відсутності клінічних проявів ендокринної дисфункції, можуть впливати на розвиток фібриляції передсердь, з наступними можливими медикаментозними ятрогеніями від застосування окремих антиаритмічних засобів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дзяк Г. В. Фибрилляция предсердий / Г. В. Дзяк // Здоров'я України. – 2009. – Темат. номер (вересень). – С. 15–16.
2. Діагностика та лікування фібриляції передсердь: рекомендації робочої групи щодо порушень серцевого ритму Асоціації кардіологів України. – Київ, 2011. – 156 с.
3. Сычев О. С. Руководство Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий / О. С. Сычев // Therapia. – 2007. – № 2. – С. 5–12.
4. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society / Valentin Fuster, E. Lars Ryden, S. David Cannom [et al.] // Europace. – 2006. – Vol. 8(9). – P. 651–745.
5. Сидорова Н. Н. Влияние дисфункции щитовидной железы на течение ишемической болезни сердца: долгий путь от медицинского фольклора к доказательной медицине / Н. Н. Сидорова // Therapia. – 2012. – № 12. – С. 29–35.

Отримано 06.02.13

УДК 616.71-007.234-06:616.151.5

©І. В. Жулкевич, Р. Й. Вибирана, К. В. Баранніков

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

КЗТОР “Тернопільська університетська лікарня”

ВІКОВА ДИНАМІКА ЗМІН СТАНУ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ

ВІКОВА ДИНАМІКА ЗМІН СТАНУ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ – Вивчено вікову динаміку змін стану мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта в 134 хворих (жінок – 62, чоловіків – 72) на хронічну лімфоїдну лейкемію у двох вікових категоріях – до і старше 60 років, залежно від тривалості та стадії захворювання. Структурно-функціональний стан кісткової тканини вивчали за даними денситометричного дослідження поперекового відділу хребта на двофотонному кістковому рентгенівському абсорбціометрі DPX-A фірми “Lunar Corp”. Встановлено, що остеопенічний синдром є складовою частиною клінічного перебігу хронічної лімфоїдної лейкемії (ХЛЛ) – найменший його відсоток (25 %) простежують в категорії чоловіків до 60 років з тривалістю захворювання до 1 року, а найбільший (100 %) – у категорії жінок до і старше 60 років – в групах з тривалістю захворювання більше 5 років. Остеопенічні та остеопоротичні зміни кісткової тканини поперекового відділу хребта спостерігали як в групі чоловіків, так і жінок, хворих на ХЛЛ, до і старше 60 років.

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СОСТОЯНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛИМФОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ – Изучено возрастную динамику изменения состояния минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника в 134 больных (женщин – 62, мужчин – 72) хронической лимфоидной лейкемией в двух возрастных категориях – до и старше 60 лет, в зависимости от длительности и стадии заболевания. Структурно-функциональное состояние костной ткани изучали по данным денситометрического исследования поясничного отдела позвоночника на двофотонном костном рентгеновском абсорбциометре DPX-A фирмы “Lunar Corp”. Установлено, что остеопенический синдром является составной частью клинического течения хронической лимфоидной лейкемии (ХЛЛ) – меньший его процент (25 %) встречается в категории мужчин до 60 лет с длительностью заболевания до 1 года, а наибольший (100 %) – в категории женщин до и старше 60 лет – в группах с длительностью заболевания более 5 лет. Остеопенические и остеопоротические изменения костной ткани поясничного отдела позвоночника наблюдались как в группе мужчин, так и женщин больных ХЛЛ до и старше 60 лет.

AGE DYNAMICS OF BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOID LEUKEMIA – It was studied the age dynamic of changes of bone mineral density of the lumbar spine in 134 patients (women – 62 men – 72) with chronic lymphoid leukemia in two age categories of patients – to and over 60 years depending on the duration and stage of disease. Structural-functional state of bone tissue was studied according to the densitometric study of lumbar spine bone X-rays on two-photon absorbcyometry DPX-A company “Lunar Corp”. It was found out that osteopenic syndrome is a part of the clinical course of CLL – its lowest percentage (25 %) found in this category of men to 60 years with disease duration to 1 year, and the highest (100 %) – in the category of women 60 and older than 60 years – in groups with disease duration more than 5 years. Osteopenic and osteoporotic bone changes of the lumbar spine was observed both in the group of men and women patients with CLL to and over 60.

Ключові слова: хронічна лімфоїдна лейкемія, остеопороз, вікова динаміка.

Ключевые слова: хроническая лимфоидная лейкемия, остеопороз, возрастная динамика.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, osteoporosis, age-related dynamics.

ВСТУП Хронічна лімфоїдна лейкемія (ХЛЛ) – індолентна лімфоїдна пухлина В-клітинного походження, при якій відбувається злоякісна проліферація малих, морфологічно зрілих В-лімфоцитів з тенденцією до їх накопичення в кістковому мозку, периферичній крові та лімфоїдних органах. ХЛЛ є найпоширенішою лімфопроліферативною пухлиною серед людей старшого віку, середній вік хворих складає приблизно 65 років і тільки 10–15 % пацієнтів – молодші 50 років. Захворюваність на ХЛЛ характеризується нерівномірною розповсюдженістю і складає 25–30 % всіх лейкозів та 9 % усіх злоякісних новоутворень в країнах Європи та Північної Америки (від 1,5 до 4,2 на 100 тис. населення) та 3–5 % у країнах Азії [2, 5]. Щорічно в США виявляють до 8500 нових випадків цього захворювання [8]. Чоловіки хворіють частіше за жінок у співвідношенні 2:1. В останні 10–15 років спостерігають значний прогрес у лікуванні ХЛЛ – досягнуто можливостей повної ремісії та зростання безрецидивного і, як наслідок, загального виживання та ставить про якість життя хворих на ХЛЛ.

Проте фактично не вивчено розповсюдженості остеопоротичних уражень кісткової тканини в хворих на ХЛЛ у різних вікових групах, що унеможливує своєчасну діагностику остеопенічного синдрому в даній категорії хворих і проведення адекватного лікування.

Метою роботи було на основі даних двофотонної денситометрії вивчити розповсюдженість змін мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ХЛЛ. Визначити розповсюдженість, частоту виникнення та основні фактори ризику вторинного остеопорозу при ХЛЛ у чоловіків і жінок різних вікових груп – до і старше 60 років.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 134 хворих на ХЛЛ, з них 72 – чоловіків (середній вік – $(64,58 \pm 1,84)$ року) і 62 жінки (середній вік – $(61,72 \pm 1,52)$ року). Тривалість ХЛЛ визначали від часу верифікації захворювання і вона складала від 0 до 134 місяців.

Структурно-функціональний стан кісткової тканини вивчали за даними денситометричного дослідження поперекового відділу хребта на двофотонному кістковому рентгенівському абсорбціометрі DPX-A фірми “Lunar Corp.” (США). Структурно-функціональні характеристики кісткової тканини оцінювали за стандартними денситометричними критеріями [10] та критеріями ВООЗ [9].

У зв'язку з тим, що оригінальна денситометрична характеристика кісткової тканини поперекового відділу хребта базується на узагальненій оцінці за 102 стандартними показниками в межах даної статі, ми обмежились аналізом інтегральних показників у ділянці L_1-L_4 – Bone mineral content (BMC) – вміст мінералів у досліджуваній ділянці кісткової тканини, що на 95,0 %

визначається рівнем кальцію; – Bone mineral density (BMD) – мінеральна щільність досліджуваної ділянки кісткової тканини поперекового відділу хребта, г/см². Показник Young-adult (% і T-score) визначається за математичними моделями, що створені для різних вікових груп на основі популяційних досліджень і відображає порівняння мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта у пацієнта до стандартного середнього популяційного показника, якого досягає здорова людина у віці 19–20 років, який визначається в % і ум. од. стандартного відхилення (T). Коефіцієнт T вказує на ступінь ризику виникнення переломів.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, прийнято наступні межі коливань мінеральної щільності кісткової тканини (табл. 1):

Таблиця 1. Межі коливань даних денситометричних досліджень

Результат денситометричного дослідження	Стан мінеральної щільності кісткової тканини
T > 1	Підвищена МЩКТ
-1 < T < 1	Норма
-2,5 < T < -1	Зменшена МЩКТ (остеопенія)
T < -2,5	Остеопороз

Діагноз ХЛЛ встановлювали за клініко-лабораторними критеріями згідно з стандартами діагностики і лікування [3]. Стадію захворювання визначали за Binet J.-L. [4]. Поділяли хворих за стадією перебігу захворювання, який наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Розподіл хворих за стадіями хронічної лімфоїдної лейкемії

Група обстежених хворих	Стадія перебігу ХЛЛ	
	II ст.	III ст.
Чоловіки (n=72)	38	34
Жінки (n=62)	30	32

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

Вікова категорія	До 60 років						Старше 60 років					
	жінки			чоловіки			жінки			чоловіки		
	20		40		20		40					
Стать												
n=120												
	до року	1-5 років	до року	1-5 років	до року	1-5 років	до року	1-5 років	до року	1-5 років	до року	1-5 років
Вік (роки)	47,57 ±4,11	53,82 ±0,57	58,00 ±1,15	52,00 ±1,27	54,33 ±0,88	58,00 ±1,00	71,66 ±1,87	70,66 ±1,53	71,66 ±1,04	70,15 ±1,99	69,25 ±1,47	66,50 ±2,21
Тривалість захворювання (міс.)	4,14 ±1,30	28,50 ±3,55	85,33 ±12,72	4,35 ±2,24	25,19 ±1,77	101,00 ±31,00	3,67 ±0,94	32,00 ±3,16	118,75 ±18,68	5,07± 1,17	34,39± 4,15	81,00 ±5,74
BMC L ₁ -L ₄ (г)	57,82 ±4,73	54,44 ±2,61	54,41 ±2,28	70,81 ±2,75	64,58 ±3,79	62,26 ±0,30	52,14 ±3,25	48,74 ±3,67 ^Δ	46,75 ±3,19 ^Δ	64,66 ±3,79 *	67,82 ±5,81	74,13 ±2,29 *
BMD L ₁ -L ₄ (г/см ²)	1,04 ±0,06	1,00 ±0,03	0,99 ±0,03	1,15 ±0,02	1,03 ±0,04	1,08 ±0,01	1,00± 0,09	0,91 ±0,04 ^Δ	0,89 ±0,03 ^Δ	1,05± 0,03 *	1,05 ±0,04	1,14 ±0,02 *
T-score L ₁ -L ₄	-1,14 ±0,47	-1,48 ±0,28 ^Ω	-1,63 ±0,30 ^Ω	-0,56 ±0,120	-1,47 ±0,38 ^Ω	-1,10 ±0,10 ^Ω	-1,43 ±0,33 ^Δ	-2,27 ±0,37 ^Δ	-2,38 ±0,27 ^Δ	-1,41± 0,30 *	-1,38± 0,33	-0,68 ±0,19 *
Young Adult (%)	88,43 ±4,73	85,10 ±2,86	83,66 ±2,97	94,56 ±2,01	85,33± 3,85 ^Ω	89,00 ±1,00 ^Ω	85,47 ±3,37	76,80 ±3,84 ^Δ	75,42 ±2,77 ^Δ	85,92± 3,01	86,44± 3,24 *	93,50 ±1,89 *
Остеопороз (%)	14,29	0	33,37	6,25	14,29	0	20,00	40,00	41,67	23,08	31,25	0
Остеопенія (%)	42,86	90,00	66,67	18,75	38,10	50,00	40,00	33,33	58,33	38,46	18,75	0
Остеопенічний синдром (%)	57,14	90,00	100,00	25,00	52,39	50,00	60,00	73,33	100	61,54	50,00	0
Норма (%)	42,86	10,00	0	75,00	47,62	50,00	40,00	26,67	0	38,46	50,00	100

Примітки:

1. ^Δ – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між групами хворих за тривалістю захворювання (чоловіки та жінки) за критерієм Брауна–Форсайта;

2. * – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між категоріями чоловіків до і старше 60 років за критерієм Брауна–Форсайта;

3. ^Ω – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між категоріями жінок до і старше 60 років за критерієм Брауна–Форсайта.

Статистичний аналіз та візуалізацію отриманих даних виконували за допомогою поширеної програми – статистичного пакета “OpenStat” (версія 3.5.5) і “Statgraphics” (версія 3.0), за рекомендаціями для статистичного дослідження біомедичних даних [7]. Визначення необхідного об’єму статистичної вибірки проводили за принципами J. H. Steiger та J. C. Lind [13]. Для спростування чи підтвердження “нульової” гіпотези обрали критерій непараметричної статистики згідно з рекомендаціями [1]. За основний критерій статистичного аналізу отриманих даних ми обрали робастний критерій Брауна–Форсайта, який є статистичним еталоном для дослідження масивів даних з нерівними об’ємами [6] і дозволяє (за відсутності заперечень у структурі статистичних даних до використання останнього) з високим рівнем передбачення значущих відхилень проводити статистичне дослідження в умовах зменшення об’єму вибірки [12], що особливо важливо при медико-біологічних дослідженнях.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані в дослідженні дані наведено в таблицях 3 та 4. За результатами первинного денситометричного обстеження виявлено загальне зменшення вмісту мінералів і мінеральної щільності кісткової тканини як у групі чоловіків, так і жінок, хворих на ХЛЛ, при збереженні загальної тенденції вищого рівня вивчених показників у групі чоловіків, хворих на ХЛЛ.

Аналізуючи вік обстежених нами чоловіків та жінок в обох вікових категоріях до і старше 60 років, слід зазначити їх тотожність в групах з II та III стадіями захворювання. Проте, оцінюючи тривалість захворювання в різних вікових категоріях у групах чоловіків і жінок, слід зазначити достовірну суттєву різницю у групі жінок з III стадією ХЛЛ порівняно з чоловіками в категорії до і старше 60 років.

Рівень вмісту мінералів у кістковій тканині поперекового відділу хребта в групі жінок у вікових кате-

Таблиця 4. Структурно-функціональний стан кісткової тканини поперекового відділу хребта у хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію залежно від стадії захворювання

Вікова група	До 60 років				Старше 60 років			
	жінки		чоловіки		жінки		чоловіки	
Стать	20		40		42		32	
n=134								
Стадія захворювання	II ст.	III ст.	II ст.	III ст.	II ст.	III ст.	II ст.	III ст.
Вік (роки)	52,19±1,20	51,83±3,86	53,17±0,76	55,30±1,05	70,55±1,22	71,44±1,22	70,43±1,42	67,29±1,39
Тривалість захворювання (міс.)	19,25±4,66	47,00±16,61	21,75±5,11	21,40±3,79	30,30±6,72	58,52±14,01	22,76±1,42	35,00±8,82
BMC L ₁ -L ₄ (г)	56,79±2,92	56,95±3,20	69,45±2,40 ^Δ	61,18±6,06	54,76±4,49	49,85±2,41 ¹	71,10±3,68 ^Δ	73,72±8,20 ^{Δ*}
BMD L ₁ -L ₄ (г/см ²)	1,05±0,04	1,04±0,06	1,11±0,03 ^Δ	1,03±0,09	0,99±0,05	0,96±0,03	1,12±0,04 ^Δ	1,12±0,06 ^{Δ*}
T-score L ₁ -L ₄	-1,13±0,30	-1,17±0,52	-0,76±0,22 ^Δ	-1,55±0,74 ^Δ	-1,56±0,45 ²	-1,83±0,28 ²	-0,80±0,36 ^Δ	-0,79±0,55 ^Δ
Young Adult (%)	88,68±3,11	88,17±5,33	91,31±2,07	84,70±7,31	83,75±4,59	81,32±2,89 ²	91,90±3,58	92,28±5,42 ^Δ
Остеопороз (%)	6,25	0	6,45	20,00	30,00	32,00	19,05	28,57
Остеопенія (%)	62,50	100	41,94	30,00	30,00	44,00	24,81	14,29
Остеопенічний синдром (%)	68,75	100	54,39	50,00	60	76,00	43,86	42,86
Норма (%)	31,25	0	51,61	50,00	40,00	24,00	57,14	57,14

Примітки:

1. ^Δ – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між групами хворих з II та III стадіями ХЛЛ (чоловіки та жінки) за критерієм Брауна–Форсайта;

2. * – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між категоріями чоловіків до і старше 60 років за критерієм Брауна–Форсайта;

3. ² – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між категоріями жінок до і старше 60 років за критерієм Брауна–Форсайта.

горіях до і старше 60 років був достовірно нижчий, ніж в групах чоловіків у відповідних вікових категоріях.

Оцінюючи вміст мінералів у кістковій тканині поперекового відділу хребта в категорії до і старше 60 років, слід відмітити достовірне зниження цього показника у жінок з III стадією ХЛЛ та його зростання в категорії чоловіків старше 60 років з III стадією захворювання порівняно з групою чоловіків до 60 років. Подібний висновок ми отримали при статистичному аналізі рівня мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта. Показник T-score був достовірно сталим в групі жінок категорії до 60 років і чоловіків старше 60 років з II та III стадіями ХЛЛ і достовірно зменшився в групі чоловіків з II та III стадіями ХЛЛ у категорії до 60 років та жінок старше 60 років.

Вміст мінералів у кістковій тканині поперекового відділу хребта в категорії жінок до і старше 60 років

при тривалості захворювання до 1 року достовірно не відрізнявся та був достовірно знижений у жінок старше 60 років при тривалості захворювання 1–5 років та більше 5 років порівняно з жінками до 60 років.

Оцінюючи отримані дані про розповсюдження остеопенічного синдрому (сумарне значення остеопоротичних і остеопенічних змін) кісткової тканини поперекового відділу хребта в різних вікових категоріях та групах хворих залежно від стадії захворювання, слід визначити, що найменше його значення (25 %) зустрічається в категорії чоловіків до 60 років з тривалістю захворювання до 1 року, а найбільше (100 %) – в категорії жінок до і старше 60 років – в групах з тривалістю захворювання більше 5 років (рис. 1). Особливо слід відмітити, що найменший, виявлений нами відсоток розповсюдження остеопенічного синдрому, перевищує середньопопуляційний рівень розповсю-

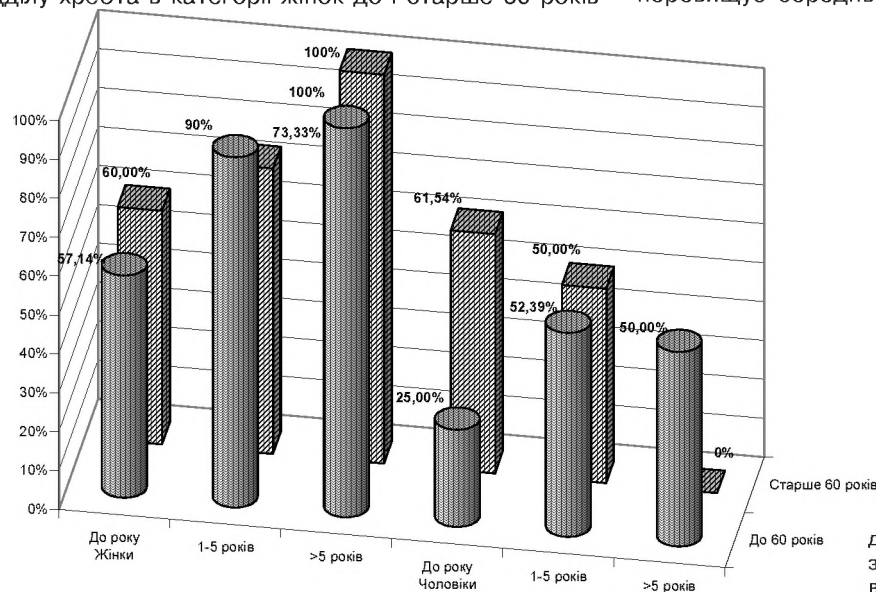


Рис. 1. Структура остеопенічного синдрому в хворих на ХЛЛ різних вікових груп залежно від статі та тривалості захворювання.

дження даного синдрому в здорових чоловіків до 60 років. Водночас, при аналізі даних денситометрії кісткової тканини поперекового відділу хребта в категорії чоловіків старше 60 років з тривалістю захворювання більше 5 років є незрозумілим достовірне зростання вмісту мінералів, мінеральної щільності кісткової тканини та інтегральних показників стану кісткової тканини (T-score та Young Adult) і відсутність денситометричних проявів остеопенічного синдрому в даній групі. Оцінюючи цей факт, слід звернутися до дослідження французьких дослідників, проведеного в 90-х роках минулого століття, де виявлено позитивний вплив тривалого прийому хлорамбуцилу на стан мінеральної щільності кісткової тканини, а основним методом вивчення кісткової системи була саме двофотонна кісткова рентгенівська абсорбціометрія [11].

ВИСНОВКИ На основі паралельної оцінки денситометричних даних за статеву ознакою в категоріях хворих до і старше 60 років, залежно від тривалості та стадії ХЛЛ, ми прийшли до наступних висновків:

1. Рівень вмісту мінералів у кістковій тканині поперекового відділу хребта в групі жінок у вікових категоріях до і старше 60 років був достовірно нижчим, ніж в групах чоловіків у відповідних вікових категоріях.

2. Остеопенічні та остеопоротичні зміни кісткової тканини поперекового відділу хребта спостерігали як в групі чоловіків, так і жінок, хворих на ХЛЛ, до і старше 60 років.

3. Остеопенічний синдром є складовою частиною клінічного перебігу ХЛЛ – найменший його відсоток (25 %) відмічають у категорії чоловіків до 60 років з тривалістю захворювання до 1 року, а найбільший (100 %) – в категорії жінок до і старше 60 років – в групах з тривалістю захворювання більше 5 років.

Проте нез'ясованим залишається питання про відсутність денситометричних проявів остеопенічного синдрому в групі чоловіків старше 60 років з тривалістю захворювання на ХЛЛ більше 5 років, що і є перспективою подальших наших досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Афффи А. Статистический анализ. Подход к использованию ЭВМ / А. Афффи, С. Эйзен. – М. : Мир, 1982. – 488 с.
2. Abraham B. Statistical methods for forecasting / B. Abraham, J. Ledolter. – New York: Wiley. – 2003. – 560 p.
3. Программное лечение заболеваний крови / под ред. В. Г. Савченко. – М. : Практика, 2012. – 1056 с.
4. Стандарти в гематології / за ред. Я. І. Виговської, В. Л. Новака. – Львів : ПП "Кварт", 2002 – 165 с.
5. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis / J.-L. Binet, A. Auquier, G. Dighiero [et al.] // *Cancer*. – 1981. – Vol. 48. – P. 198–206.
6. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2009, Featuring the Burden and Trends in Human Papillomavirus (HPV)-Associated Cancers and HPV Vaccination Coverage Levels / Ahmedin Jemal, P. Edgar Simard, Christina Dorell [et al.] / *JNCI Journal of the National Cancer Institute Advance Access published January 7, 2013 / Page 1 of 27*.
7. Brown M. B. Robust tests for the equality of variances / M. B. Brown, A. B. Forsythe // *Journal of the American Statistical Association*. – 1974. – Vol. 69. – P. 264–267.
8. Cleveland W. S. Visualizing data / W. S. Cleveland. – Murray Hill, NJ: AT&T, 1993. – 220 p.
9. Delgado J. Emerging therapies for patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia / J. Delgado, J. Briones, J. Sierra // *Blood Rev.* – 2009. – Vol. 23(5). – P. 217–224.
10. Diagnosis and management of osteoporosis: guidelines for the utilization of bone densitometry / D. T. Baran, K. G. Faulkner, H. K. Genant [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 1997. – Vol. 61. – P. 433–440.
11. DPX-IQ-Imaging Densitometer. Reference Manual. – Lunar Corporation, 1996.
12. Effect of chlorambucil on bone mineral density in the course of chronic lymphoid leukemia / J. Leone, J.P. Vilque, D. Jolly, [et al.] // *Eur. J. Haematol.* – 1998. – Vol. 61(2). – P. 135–139.
13. Olejnik S. F. Type I error rates and power estimates of selected parametric and nonparametric tests of scale / S. F. Olejnik, J. Algina // *Journal of Educational Statistics*. – 1987. – Vol. 12. – P. 45–61.
14. Steiger J. H. Statistically-based tests for the number of common factors / J. H. Steiger, J. C. Lind // Paper presented at the annual Spring Meeting of the Psychometric Society in Iowa City. May 30. – 1980.

Отримано 06.02.13

ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНОЮ ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНОЮ ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ – Обстежено 65 дітей з хронічною гастроудоденальною патологією на наявність хронічної герпетичної інфекції (цитомегаловірусної, Епштейна–Барр) та визначено активність запального процесу слизової оболонки шлунка, дванадцятипалої кишки залежно від інфікованості цими вірусами. Виявлено високий рівень інфікованості обстежених із герпетичною інфекцією. Відмічено виражені зміни слизової оболонки у дітей з хронічною гастроудоденальною патологією в поєднанні з цитомегаловірусною та Епштейна–Барр інфекціями.

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ – Обследовано 65 детей с хронической гастроудоденальной патологией на наличие хронической герпетической инфекции (цитомегаловирусной, Эпштейна–Барр) и определена активность воспалительного процесса слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки в зависимости от инфицированности этими вирусами. Выявлено высокий уровень инфицированности обследованных герпетической инфекцией. Отмечено выраженные изменения слизистой оболочки у детей с хронической гастроудоденальной патологией в сочетании с цитомегаловирусной и Эпштейна–Барр инфекциями.

THE PECULIARITIES OF MUCOSA GASTRODUODENAL TRACT IN CHILDREN WITH CHRONIC HERPES INFECTION – 65 children with chronic gastroduodenal pathology in the presence of chronic herpes infection (cytomegalovirus, Epstein-Barr virus) were examined and there was determined the activity of inflammation mucosa of the stomach and duodenum, depending on the infection by these viruses. The changes in the mucosa of children with chronic gastroduodenal pathology and cytomegalovirus, Epstein-Barr virus infection, were marked.

Ключові слова: хронічна гастроудоденальна патологія, цитомегаловірус, вірус Епштейна–Барр, діти.

Ключевые слова: хроническая гастроудоденальная патология, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, дети.

Key words: chronic gastroduodenal pathology, cytomegalovirus, Epstein–Barr virus, children.

ВСТУП Результати аналізу поширення захворювань органів гастроудоденальної зони серед дітей в Україні свідчать про зростання їх частоти, насамперед за рахунок виявлених уперше в житті випадків захворювань [2].

Найсерйознішою патологією гастроудоденальної зони з хронічним запальним процесом та деструкцією слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки залишається виразкова хвороба [1]. Серед патологій органів травлення у дітей вона складає від 32,1 до 18 %, а ерозивне ураження слизової шлунка та дванадцятипалої кишки відмічають у 10–15 % дітей [7].

Незважаючи на поліетіологічність запальних та деструктивних змін гастроудоденальної зони, в основі їх лежить концепція факторів агресії та захисту слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки [3].

Поряд із незаперечним значенням гелікобактерної інфекції у розвитку патології гастроудоденальної

зони [5] в якості конкуруючого етіологічного фактора сьогодні розглядають специфічні внутрішньоклітинні інфекції.

Інфікованість герпес-вірусами сягає 65–90 % дорослого та дитячого населення Землі. За даними Комітету експертів ВООЗ, захворювання, викликані герпес-вірусами, посідають друге місце (15,8 %) після грипу (35,8 %) серед причин смерті від вірусних інфекцій [6].

Вірус Епштейна–Барр (ВЕБ) виявляють у 40–60 % дітей перших трьох років життя і 80–90 % у дорослих [4].

Цитомегаловірус (ЦМВ) є таким вірусом, що інфікує більшість у популяції ще в ранньому віці, викликаючи широкий спектр клінічних форм, – від безсимптомних до тяжких генералізованих. Встановлено, що не менше 80–85 % людства інфіковано щонайменше одним штамом вірусу [8].

Зважаючи на це, метою нашого дослідження було з'ясувати значення хронічної герпетичної інфекції у розвитку хронічної гастроудоденальної патології, вплив цитомегаловірусу та вірусу Епштейна–Барр на ступінь ураження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, їх особливості.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під нашим спостереженням знаходилося 65 дітей – віком від 7 до 17 років, із хронічною гастроудоденальною патологією, які перебували на стаціонарному лікуванні у спеціалізованому відділенні Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні.

Хворих дітей було обстежено в період загострення. При постановці діагнозу хронічної гастроудоденальної патології керувалися суб'єктивними даними пацієнта, анамнезом захворювання, результатами об'єктивного обстеження, додаткових методів обстеження (фіброгастроудоденоскопія, внутрішньошлункова рН-метрія, імуноферментний аналіз для виявлення антитіл до *H. pylori* та інші), згідно з наказом МОЗ України № 438 від 26.05.2010 р. «Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення».

Усіх пацієнтів також обстежували на наявність у них представників герпетичної інфекції, зокрема цитомегаловірусної та Епштейна–Барр. Дітям проводили серологічне дослідження крові методом ІФА на наявність Ig M, Ig G до цитомегаловірусу (використовували тест-системи “Vitrotest”, Україна), Ig G до раннього антигену (EA) ВЕБ, Ig G до ядерного антигену (EBNA) ВЕБ, Ig M, Ig G до капсидного антигену (VCA) ВЕБ (використовували тест-системи “Вектор-Бест”, Росія).

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Усіх обстежених було поділено на дві групи: першу групу склали діти з хронічним гастроудоденітом, асоційованим з *H. pylori*, 25 (38,46 %) осіб; другу –

пацієнти з хронічною гастродуоденальною патологією, не асоційованою з *H. pylori*, до якої ввійшло 40 (61,54 %) дітей. За статтю, у першій групі було 14 (56,00 %) хлопчиків та 11 (44,00 %) дівчаток; у другій групі відповідно – 18 (45,00 %) і 22 (55,00 %) (табл. 1).

Враховуючи те, що інфікованість населення герпетичними інфекціями та тропність їх до різних тканин, зокрема до шлунково-кишкового тракту, дуже висока, було проведено обстеження дітей на наявність ЦМВ та ВЕБ. Так, у першій групі ЦМВ було інфіковано 14 (56,00 %) дітей, з них у 4 (16,00 %) виявляли гострофазові імуноглобуліни (2,47±0,69) іп і у 10 (40,00 %) – Іg G (17,98±8,6) Мо/мл. У пацієнтів другої групи ЦМВ інфекцію виявили у 27 (68,00 %), з них у 3 (8,00 %) – Іg M (1,87±0,51) іп і Іg G в 24 (60,00 %) з середніми показниками (13,31±6,88) Мо/мл.

ВЕБ має декілька антигенів, що виявляються в різний період його життєдіяльності. Антитіла до раннього антигену (анти-ЕА- Іg G) з'являються в гостру фазу і є маркерами активної реплікації вірусу. При одужанні вони знижуються протягом 3–6 місяців. Іg M до VCA (капсидного антигену) наявний у крові обстежуваних в першій тиждень захворювання і виявляється протягом 1–3 місяців. Іg G до VCA виявляється у гострому періоді з максимальним його рівнем до 2–4 тижня, з наступним зниженням їх кількості та збереженням порогового рівня протягом тривалого часу. Антитіла до ядерного антигену (ЕВНА) виявляються через 2–4 місяці після гострої фази і їх продукція зберігається протягом всього життя.

При обстеженні дітей обох груп Іg G до раннього антигену не виявляли. Іg G до капсидного антигену визначали у першій групі в 25 (100,00 %) обстежуваних, у другій – в 39 (98,00 %) з показниками (1,64±0,68)

екст. та (1,66±0,83) екст. відповідно. Іg M до капсидного антигену в дітей першої групи зустрічали у 4 (16,00 %) і в другій – 3 (8,00 %) з показниками (0,47±0,18) екст. та (0,47±0,15) екст. Що стосується Іg G до ядерного антигену, то в першій групі його виявляли у 16 (64,00 %) дітей (0,98±0,72) екст., в другій – у 32 (80,00 %) обстежуваних (0,74±0,51) екст.

Достовірної різниці між показниками імуноглобулінів обох груп не було, проте виявлено вищий їх рівень до цитомегаловірусу в пацієнтів першої групи. Оскільки до першої групи належать діти з хронічною гастродуоденальною патологією, асоційованою з *H. pylori*, то можна думати про імунологічне підґрунтя цієї особливості.

Враховуючи високу інфікованість дітей з хронічною гастродуоденальною патологією, було оцінено ступінь запального процесу слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки в групах обстеження. Виявили деякі відмінності між двома групами пацієнтів (табл. 2).

Виявлено, що найчастіше у дітей обох груп розвивається гастрит та дуоденіт II ступеня, проте деструктивні зміни (виразки та ерозії) слизової оболонки шлунка частіше розвивалися у дітей другої групи, що склали 13,00 % порівняно з першою групою – 8,00 % (p<0,05). Відмічено також, що такі зміни слизової оболонки дванадцятипалої кишки достовірно частіше зустрічалися у обстежуваних першої групи (40,00 %) порівняно з другою (p<0,05).

Таким чином, було з'ясовано, що в обстежуваних другій групі деструктивні зміни слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки розвиваються достовірно частіше на тлі поєднаної хронічної цитомегаловірусної та Епштейна–Барр інфекцій (p<0,05).

Таблиця 1. Поділ хворих дітей за статтю

Стать	Показник			
	перша група (n=25)		друга група (n=40)	
	п, абс	%	п, абс	%
Хлопчики	14	56,00	18	45,00
Дівчата	11*	44,00	22	55,00

Примітка. * – достовірна різниця відносно другої групи (p<0,001).

Таблиця 2. Вираженість запального процесу слизової оболонки шлунково-кишкового тракту в обстежуваних

Показник	Перша група (n=25)		Друга група (n=40)	
	п, абс.	%	п, абс.	%
Гастрит I ступеня	2	8	-	-
Дуоденіт I ступеня	6	24	18	45
Гастрит II ступеня	19	76	34	85
Дуоденіт II ступеня	10	40	18	45
Ерозивний гастрит	1	4	4	10
Ерозивний дуоденіт	4	16	3	8
Виразкова хвороба шлунка	1	20	1	3
Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки	6*	24	2	5
Загальна кількість деструктивних змін слизової оболонки шлунка	2*	8	5	13
Загальна кількість деструктивних змін слизової оболонки дванадцятипалої кишки	10*	40	5	13
Загальна кількість деструктивних змін слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки	12	48	10	25

Примітка. * – достовірна різниця показників між групами (p<0,05).

ВИСНОВКИ 1. Виявлено високу інфікованість дітей з хронічною гастродуоденальною патологією цитомегаловірусом – 41 (61,00 %) і вірусом Епштейна–Барр 61(93,00 %). Слід відмітити, що у дітей з ураженням слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки на тлі асоціації з *H.pylori*, цитомегаловірус діагностують у 56,00 %, а вірус Епштейна–Барр – в 98,00 %. У групі дітей, де відсутня асоціація з *H.pylori*, цитомегаловірус визначається у 68,00 %, а вірус Епштейна–Барр – в 100,00 %.

2. Відмічено, що у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією, не асоційованою з *H.pylori*, частіше пошкоджується слизова оболонка шлунка ($p<0,05$), а у дітей з гелікобактеріозом – дванадцятипалої кишки ($p<0,05$).

3. З'ясовано, що в обстежуваних з хронічною гастродуоденальною патологією, не асоційованою з *H.pylori*, деструктивні зміни слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки розвиваються достовірно частіше на тлі поєднаних хронічної цитомегаловірусної та Епштейна–Барр інфекцій ($p<0,05$).

4. Одержані дані можна розглядати як ще один етіологічний фактор у розвитку хронічної гастродуоденальної патології або як фоновий стан основного захворювання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоусов Ю. В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка у детей: механизмы формирования, клиника, диагностика и лечение : методические рекомендации / Ю. В. Белоусов. – Одесса, 2006. – 30 с.
2. Епідеміологічні аспекти перебігу хронічної гастродуоденальної патології у дітей / В. І. Боброва, О. В. П'янкова, Н. І. Надточій [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2. – С. 33–36.
3. Кононов А. В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы / А. В. Кононов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 3. – С. 12–16.
4. Крамарев С. А. Опыт использования препарата флавозид при Епштейна–Барр вирусной инфекции у детей / С. А. Крамарев, О. В. Выговская // Современная педиатрия. – 2011. – № 5. – С. 80–85.
5. Лобода В. Ф. Роль *Helicobacter pylori* в развитии хронических гастродуоденитов у детей / В. Ф. Лобода, Ю. І. Бутницький // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 3 (32). – С. 66–68.
6. Сучасні принципи діагностики та лікування герпетичної інфекції у дітей / І. І. Рудько, Л. С. Овчаренко, О. П. Брант, Г. І. Тищенко // Современная педиатрия. – 2009. – № 5. – С. 18–20.
7. Статистичний щорічник України за 2007 рік. — К. : Техніка, 2007. – 576 с.
8. Усачова О.В. Патогенетичне обґрунтування специфічної імунотерапії вродженої і ранньої набутої цитомегалії та оцінка її ефективності / О. В. Усачова, К. О. Дуда // Современная педиатрия. – 2012. – № 1. – С. 141–145.

Отримано 05.02.13

ХІРУРГІЯ

УДК 616.216.11-018.74-06:616-005.4

©Ю. М. Андрейчин

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

ПОКАЗНИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИХ СИНУСИТАХ НА ТЛІ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ

ПОКАЗНИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИХ СИНУСИТАХ НА ТЛІ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ – Обстежено 27 хворих на гнійний верхньощелепний синусит і 24 – на хронічний у фазі загострення. Кріоглобулінемію виявлено відповідно у 25,0 і 7,5 %. На тлі кріоглобулінемії встановлено вищий рівень тромбомодуліну і фактора Віллебранда, ніж при відсутності кріопреципітатів. У ранній реконвалесценції зниження вмісту обох показників відбувалося меншою мірою за наявності кріоглобулінемії.

ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫХ СИНУСИТАХ НА ФОНЕ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ – Обследовано 27 больных гнойным верхнечелюстным синуситом и 24 – хроническим в фазе обострения. Криоглобулинемию обнаружено соответственно в 25,0 и 7,5 %. На фоне криоглобулинемии установлен более высокий уровень тромбомодулина и фактора Виллебранда, чем при отсутствии криопреципитатов. В ранней реконвалесценции снижение обоих показателей происходило в меньшей степени при наличии криоглобулинемии.

THE INDICATORS OF ENDOEPITHELIAL DYSFUNCTION AT MAXILLARY SINUSITIS ON THE BACKGROUND OF CRYOGLOBULINEMIA – There were examined 27 patients with purulent form of the maxillary sinusitis and 24 patients with chronic form in acute phase. Cryoglobulinemia is accordingly determined in 25,0 % and 75 %. The higher level of trombomodulin and Willebrand's factor are found on the background of cryoglobulinemia than with cryoprecipitate absence. During the early reconvalescence the reduction of content of both indices occurred in a lesser degree in the presense of cryoglobulinemia.

Ключові слова: верхньощелепний синусит, тромбомодулін, фактор Віллебранда.

Ключевые слова: верхнечелюстной синусит, тромбомодулин, фактор Виллебранда.

Key words: maxillary sinusitis, thrombomodulin, Willebrand's factor.

ВСТУП Слизова оболонка приносних пазух містить густе сплетіння кровоносних капілярів, артеріол та венул. При синуситах основний патологічний процес відбувається саме в слизовій оболонці, що супроводжується порушенням мікроциркуляції та реологічних властивостей крові [1, 2].

Ендотелій, що вистилає кровоносні судини й серце, у наш час розглядають як великий паракринний орган, що інтенсивно продукує низку дуже важливих біологічно активних речовин, зокрема вазодилататори, вазоконстриктори та проагреганти [3, 4]. Завдяки цьому ендотелій володіє судиноруховою, антитромбоцитарною, антикоагулянтною, тромболітичною, протизапальною, антиоксидною і антипроліферативною активністю [3–5]. Утворюючи межу між кров'ю і навколишніми тканинами, ендотелій, з одного боку, слугує гематотканинним бар'єром на шляху поширення багатьох патогенних мікроорганізмів і їх токсинів, а з

іншого – здійснює селекцію й двобічний транспорт поживних речовин і метаболітів [3, 6, 7].

Порушення функції і структури ендотелію є одним з універсальних механізмів розвитку як інфекційних, так і неінфекційних хвороб. Його дисфункція відіграє важливу роль у запальних і дистрофічних процесах, оскільки спричиняє зміни проникливості судинної стінки і реологічних властивостей крові, впливає на тромбоутворення, активність тромбоцитів і лейкоцитів тощо [4, 5, 8].

Ми виявили істотне підвищення вмісту важливих маркерів ендотеліальної дисфункції – тромбомодуліну та фактора Віллебранда – у крові в розпал гнійного верхньощелепного синуситу (гострого і хронічного). З настанням реконвалесценції концентрація цих біологічно активних сполук лише частково знижувалась, її нормалізація відставала від строків клінічного видужання. В розпал обох клінічних форм гнійного верхньощелепного синуситу встановлено кореляційний зв'язок між підвищенням вмістом тромбомодуліну і молекул середньої маси у крові, що може вказувати на важливу роль ендогенної інтоксикації в розвитку ендотеліальної дисфункції [9, 10].

Враховуючи важливе значення виявлених змін і відсутність даних літератури на цю тему, доцільно продовжити дослідження впливу інших чинників, окрім молекул середньої маси, на формування дисфункції ендотелію при обговорюваній патології. Увагу привернули кріоглобуліни – гетерогенна група термолабільних імуноглобулінів, які здатні до аномальної преципітації або утворення гелю при температурі нижче 37 °С [11].

Метою роботи було дослідити частоту кріоглобулінемії при гострих і хронічних верхньощелепних синуситах та можливий вплив цих білків на кількісні показники ендотеліальної дисфункції.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під спостереженням був 51 хворий на гнійний верхньощелепний синусит: 27 – на гострий і 24 – на хронічний у фазі загострення. Чоловіків було 35, жінок – 16, їх вік коливався в межах від 18 до 57 років (29,2±1,85). Діагноз синуситу встановлювали на підставі клінічних, анамнестичних, лабораторних та інструментальних даних. З останніх використовували пункцію уражених верхньощелепних синусів, рентгенівський метод і (або) комп'ютерну томографію. Захворювання мали типовий перебіг з чіткими загальновідомими клінічними і параклінічними проявами. Всі хворі отримували комплексне лікування згідно з прийнятим протоколом. Контрольну групу склали 10 здорових осіб аналогічного віку.

Для спеціальних досліджень кров забирали з ліктьової вени хворого двічі: на початку лікування (розпал хвороби) і після його завершення (рання реконвалес-

ценція). Вміст криоглобулінів визначали спектрофотометричним методом при довжині хвилі 500 нм за відсотковою різницею ΔK_G оптичної щільності розчинів сироватки крові у веронал-мединаловому буфері ($pH = 8,6$) при $4^\circ C$ та $37^\circ C$ [12, 13]. Якщо різниця між показниками перевищувала 10 %, результат вважали позитивним. Рівень тромбомодуліну та фактора Віллебранда визначали імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем (фірми Diacclone, Technoclone). Вміст тромбомодуліну в сироватці крові виражали в нг/мл, фактора Віллебранда в плазмі – у відсотках від стандартної проби за калібровочною кривою, користуючись інструкціями виробника.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Криоглобуліни виявлено у 2-х хворих (7,5 %) на гострий гнійний верхньощелепний синусит і 6-ти (25 %) – на хронічний. Здорові люди (контрольна група) криоглобулінемії не мали. Показник ΔK_G сироватки крові хворих на хронічний гнійний синусит виявився вищим, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$).

Результати дослідження хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит засвідчили (табл. 1), що вміст тромбомодуліну в їх сироватці крові був суттєво більшим за наявності криоглобулінемії ($p = 0,02$), рівень фактора Віллебранда мав явну тенденцію до збільшення.

Таблиця 1. Вміст факторів ендотеліальної дисфункції у сироватці крові хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит із врахуванням наявності криоглобулінемії ($M \pm m$)

Маркер	Здорові особи (n=10)	Групи хворих		Показник достовірності p між групами хворих
		без криоглобулінемії (n=18)	з криоглобулінемією (n=6)	
Розпал захворювання				
Тромбомодулін, нг/мл	4,46±1,36	16,64±1,226*	22,74±0,782*	<0,03
Фактор Віллебранда, %	80,8±0,8	1,35±0,088*	1,51±0,175*	>0,05
Рання реконвалесценція				
Тромбомодулін, нг/мл	4,46±1,36	11,58±0,995*	18,41±1,044*	<0,02
Фактор Віллебранда, %	80,8±0,8	0,875±0,026*	1,245±0,090*	<0,03

Примітка. * – $p < 0,01 - 0,04$ відносно здорових осіб.

На підставі отриманих даних можна стверджувати, що криоглобулінемія сприяє розвитку дисфункції ендотелію при хронічному гнійному верхньощелепному синуситі. Така поєднана патологія, ймовірно, має взаємообтяжливий вплив на перебіг синуситів. Адаже добре відомо, що і дисфункція ендотелію, і криоглобулінемія посилюють порушення мікроциркуляції та запальнодистрофічні процеси у тканинах [8, 11, 14]. Поява криоглобулінів у хворих на гнійні синусити може бути пов'язана певною мірою з наявністю фонівих інфекційних процесів (хронічні вірусні гепатити, цитомегаловірусна інфекція, стрептококова інфекція, деякі хвороби крові тощо), що потребує додаткових досліджень.

ВИСНОВКИ 1. Криоглобулінемію виявляють у 3,3 раза частіше при хронічному гнійному верхньощелепному синуситі, ніж при гострому.

2. При хронічному гнійному верхньощелепному синуситі у розпал захворювання в поєднанні з криоглобулінемією відзначено вищий рівень тромбомодуліну, ніж при відсутності криопреципітатів. Подібну залежність, але менш виражену, показав рівень фактора Віллебранда.

3. Зниження рівня тромбомодуліну і фактора Віллебранда в ранній реконвалесценції у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит відбувалася меншою мірою за наявності криоглобулінемії, ніж в разі її відсутності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Drettner B. Pathophysiology of the nasal sinuses / B. Drettner, R. Aust // Acta. Otolaryngol. (Stockh.). – 1977. – Vol. 83, № 1 – 2. – P. 16–19.

2. Шамсiev Д. Ф. Реологические свойства эритроцитов у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями носа и

околоносовых пазух / Д. Ф. Шамсiev // Вестн. оторинолар. – 2011. – № 1. – С. 22–23.

3. Born J. Vascular endothelium / J. Born, C. Schwartz – Stuttgart: Schattauer, 1997. – 390 p.

4. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н. Н. Петрищева. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 184 с.

5. Билецкий С. В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С. В. Билецкий, С. С. Билецкий // Внутренняя медицина. – 2008. – № 2 (8). – С. 36–41.

6. Stevens T. Mechanism regulation endothelial cell barrier function / T. Stevens, J. N. Joe, D. M. Shasby [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell Moll. Physiol. – 2000. – Vol. 279. – L 419 – P. 422.

7. Мамедов М. Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома / М. Н. Мамедов – М.: Мульти-принт, 2005. – 165 с.

8. Яковлев В. М. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция / В. М. Яковлев, А. И. Новиков. – М.: Медицина, 2000. – 172 с.

9. Андрейчин Ю. М. Тромбомодулін як маркер ендотеліальної дисфункції у хворих на верхньощелепний синусит / Ю. М. Андрейчин // Ринологія. – 2011. – № 1. – С. 51–54.

10. Андрейчин Ю. М. Клінічна оцінка гіперекспресії фактора Віллебранда при верхньощелепному синуситі / Ю. М. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 2. – С. 54–56.

11. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.

12. Константинова Н. А. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов / Н. А. Константинова, А. Ю. Кирсанова // Лабор. дело. – 1989. – № 11. – С. 62–65.

13. Константинова Н. А. Криоглобулины и патология / Н. А. Константинова – М.: Медицина, 1999. – 176 с.

14. Задорожний А. М. Криоглобулінемія у хворих на хронічний набутий токсоплазмоз / А. М. Задорожний, Б. А. Герасун // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 3. – С. 48–51.

Отримано 24.10.12

УДК 617.586:616.379-008.64-089.168.1-06-097

©П. О. Герасимчук, П. В. Кісіль, А. В. Павлишин

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

АНАЛІЗ СТАНУ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

АНАЛІЗ СТАНУ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ – У 68 хворих із синдромом діабетичної стопи вивчено динаміку прозапальних (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП) та протизапальних цитокінів (ІЛ-10) на етапах хірургічного лікування. Встановлено, що при гострих гнійно-запальних процесах спостерігається різкий ріст прозапальних цитокінів, при незначному підвищенні протизапальних цитокінів, що відповідає системній запальній відповіді. При адекватному комплексному лікуванні хворих з гнійно-запальними ураженнями вже на 8–9 добу протизапальні цитокіни переважають над прозапальними, з тенденцією до подальшого зниження останніх. Це свідчить про позитивний перебіг ранового процесу. При трофічних виразках та хронічних ранах відмічається стабільно високий рівень прозапальних цитокінів та низький рівень протизапальних цитокінів, який суттєво не змінюється в ході лікування. Це спотворює перебіг фазності ранового процесу та перешкоджає процесам загоєння хронічних ран та трофічних виразок у хворих із синдромом діабетичної стопи.

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ – В 68 больных с синдромом диабетической стопы изучено динамику провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) на этапах хирургического лечения. Установлено, что при острых гнойно-воспалительных процессах отмечается значительный рост уровня провоспалительных цитокинов, при незначительном увеличении уровня противовоспалительных цитокинов, что соответствует системной воспалительной реакции. При адекватном лечении больных с гнойно-воспалительными процессами уже на 8–9 сутки уровень противовоспалительных цитокинов превышает уровень провоспалительных цитокинов, с тенденцией к уменьшению количества последних. Это свидетельствует о положительном протекании раневого процесса. При трофических язвах и хронических ранах отмечается стабильно высокий уровень провоспалительных цитокинов и низкий уровень противовоспалительных цитокинов, которые существенно не изменяются в процессе лечения. Это приводит к выраженным изменениям в протекании фаз раневого процесса и мешает заживлению хронических ран и трофических язв у больных с синдромом диабетической стопы.

STATUS ANALYSIS OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH SYNDROME OF DIABETIC FOOT – In 68 patients with syndrome of diabetic foot there was studied the dynamics of pro-inflammatory (IL-1, IL-6, TNF) and anti-inflammatory cytokines (IL-10) on the stages of surgical treatment. It was found out that at acute purulent-inflammatory processes there was observed a sharp growth of pro-inflammatory cytokines, with a slight increase of inflammatory cytokines, which corresponds to a system inflammatory response. With adequate complex treatment of patients with purulent-inflammatory lesions at 8-9 day anti-inflammatory cytokines prevail over the pro-inflammatory cytokines, with the trend to further decrease of the last. It's indicative of the positive progress of the wound process. At venous ulcers and chronic wounds have consistently high levels of pro-inflammatory cytokines, and low levels of inflammatory cytokines, which does not change significantly during

treatment. It distorts the progress wound's process and prevents the processes of healing of chronic wounds and trophic ulcers in patients with SDF.

Ключові слова: синдром діабетичної стопи, цитокіни, хірургічне лікування.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, цитокины, хирургическое лечение.

Key words: syndrome of diabetic foot, cytokines, surgical treatment.

ВСТУП Незважаючи на значні досягнення у вивченні та лікуванні цукрового діабету (ЦД), кількість пацієнтів з вказаною недугою постійно зростає в межах 13–30 % щорічно. Менш ніж за 20 років число хворих на ЦД у світі збільшилося в 6 разів, продовжуючи подвоюватися кожні 12–15 років. За останніми даними Міжнародної діабетичної федерації – IDF (The International Diabetes Federation), кількість хворих на ЦД серед дорослого населення (20–79 років) сьогодні складає близько 250 млн людей на Земній кулі, а до 2030 року вона сягне 439 млн. Це дозволяє говорити про пандемію ЦД [1–4].

Приблизно у 150 млн хворих на ЦД виникають ураження нижніх кінцівок, які класифікують як синдром діабетичної стопи (СДС). Розвиток гострих гнійно-некротичних уражень стоп у вищезазначених хворих часто лежить в основі послідовних високих ампутацій нижніх кінцівок. Хронічні ранові дефекти нижніх кінцівок виникають у 15–25 % хворих на ЦД, що є безпосередньою причиною 20 % всіх випадків госпіталізації цих пацієнтів та складає 45 % від всієї кількості ліжко-днів [5, 6].

Виникнення гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок супроводжується розвитком запальної реакції, яка може проявлятися місцевими змінами, або привести до системної відповіді. Бактеріальна інфекція, за сприяння гуморальних факторів, активує фагоцитуючі клітини (нейтрофіли, моноцити, тромбоцити), які, у свою чергу, починають виробляти медіатори запалення (цитокіни). Останні беруть участь в регуляції судинного тонуусу, процесів гемостазу, проліферації клітин крові [7, 8].

На сьогодні відомо вже понад 200 індивідуальних речовин, що належать до родини цитокінів, які класифікують за їх біологічними та біохімічними властивостями, типом рецепторів, за допомогою яких цитокіни здійснюють свої біологічні функції.

За біологічною дією цитокіни умовно поділяють на прозапальні (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12, фактор некрозу пухлин (ФНП)) та протизапальні (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13). Прозапальні цитокіни беруть участь у формуванні запальної реакції, пригнічують секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози, в той час як протизапальні цитокіни регулюють запальну реакцію, проявляючи захисну й антидіабетичну дію. Ряд цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6,

ІЛ-10, ФНП, еритропоетин), крім місцевого впливу, може діяти і дистанційно, як звичайні гормони [9, 10].

Це дає можливість припустити, що у випадках виникнення гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок у хворих на ЦД реалізуються певні реакції цитокинової системи, які детермінують розвиток місцевої та загальної запальної відповіді, вираженість альтерації і кінетику клітин, а в кінцевому результаті – сприятливий чи несприятливий перебіг патологічного процесу. Певний вклад цитокини роблять і у формування та перебіг хронічних ранових дефектів у хворих із СДС.

Тому вивчення стану цитокинової системи у пацієнтів із СДС дозволить доповнити певні патогенетичні ланки формування ЦД, запальної відповіді та прогнозувати перебіг ранового процесу у вищезазначених хворих [11–13].

Метою роботи стало вивчити стан цитокинової системи у хворих із СДС з гострими та хронічними рановими дефектами шляхом дослідження рівня про- (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП) та протизапальних цитокинів (ІЛ-10).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 68 хворих із СДС віком від 45 до 72 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в клініці загальної хірургії Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського протягом 2011–2012 років. У всіх хворих діагностовано ЦД 2 типу з тривалістю захворювання від 5 до 22 років. ЦД легкого ступеня верифіковано у 9 хворих, середньої тяжкості – у 32 та тяжкого ступеня – у 23 пацієнтів. Жінок було 26, чоловіків – 42. У 47 хворих діагностовано гострі гнійно-некротичні процеси та обмежені гангренозні ураження стоп, що відповідали III–IV ступеню ураження (за класифікацією Мегіт–Вагнера). У 21 хворого відмічено I–II ступінь ураження з наявністю трофічних виразок та хронічних ранових дефектів. Ішемічно-гангренозну форму СДС встановлено у 21 хворого, нейропатично-інфіковану – у 11 та змішану – у 36 пацієнтів. Контрольну групу склали 10 пацієнтів з ЦД без уражень нижніх кінцівок, яких було співставлено за віком з обстеженими хворими.

Усім хворим при госпіталізації проводили комплексне обстеження, яке включало клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження з метою диференціації клінічної форми та ступеня ураження стопи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналіз цитокинової системи у хворих із СДС дозволив зробити висновок про включення останньої в системну відповідь, що проявлялося зростанням як про- (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП), так і протизапальних цитокинів (ІЛ-10). Однак дана реакція носила різноспрямований характер.

Як видно з таблиці 1, у хворих з гострими гнійно-некротичними ураженнями нижніх кінцівок на тлі ЦД

відмічається різке підвищення прозапальних цитокинів та незначне підвищення протизапальних цитокинів.

Звертає на себе увагу той факт, що рівень прозапальних цитокинів у хворих із СДС при госпіталізації був значно вищим від контрольних величин ($p < 0,05$), що можна пояснити зростанням активності макрофагів, моноцитів, лімфоцитів, ендотелію з розвитком системної запальної реакції. Рівень протизапальних цитокинів також мав тенденцію до зростання, однак їх дія при гострому запаленні нівелюється за рахунок зростання концентрації прозапальних цитокинів, синтез яких підтримується розвитком запального процесу, спричиняючи тканиннопошкоджувальну дію. Очевидно, такий характер цитокинової відповіді у хворих із СДС є одним з патогенетичних механізмів поширення гнійно-некротичного процесу, без тенденції до обмеження.

Хірургічне лікування некротичних уражень викликає незначне зростання вмісту прозапальних цитокинів у периферичній крові в ранньому післяопераційному періоді, що можна пояснити додатковим травмуванням тканин та викидом біологічно активних речовин. Це зумовлює необхідність максимальною ошадливо ставитися до тканин з максимальною радикальною обробкою гнійно-некротичного вогнища.

При дотриманні вищеперерахованих умов та сприятливому перебізі патологічного процесу в післяопераційному періоді спостерігають зниження вмісту прозапальних та підвищення рівня протизапальних цитокинів.

Так на 8–9 добу рівень ІЛ-10 зростає майже втричі ($(21,46 \pm 1,02)$ пг/мл), що вказує на сприятливий перебіг захворювання. ІЛ-10 має широкий спектр біологічної дії: пригнічує функціональну активність макрофагів, блокує синтез прозапальних цитокинів моноцитами і макрофагами, підвищує проліферацію В-лімфоцитів і секрецію імуноглобулінів. Це стверджується і достовірним зниженням вмісту прозапальних цитокинів. Так, рівень ІЛ-1 β зменшується до $(6,18 \pm 0,27)$ пг/мл, ІЛ-6 – до $(27,52 \pm 1,32)$ пг/мл, ФНП – до $(36,47 \pm 1,54)$ пг/мл, сягаючи на 25–30 добу практично нормальних величин.

У 21 хворого, не дивлячись на проведене лікування, спостерігали пролонгацію гнійно-некротичного процесу, що потребувало повторних операційних втручань, а у 6 хворих – виконання високих ампутацій кінцівок. Вивчення динаміки про- та протизапальних цитокинів у даній групі пацієнтів показало, що після виконання хірургічних втручань показники прозапальних цитокинів залишалися на високих рівнях і на 8–9 добу (ІЛ-1 β – $(7,83 \pm 0,46)$ пг/мл, ІЛ-6 – $(72,62 \pm 1,83)$ пг/мл, ФНП – $(46,15 \pm 1,58)$ пг/мл). Поряд з цим, у даній групі хворих відмічено дисбаланс ІЛ-10, рівень якого не мав досто-

Таблиця 1. Показники цитокинів у хворих з гострими гнійно-некротичними ураженнями СДС (пг/мл)

Цитокини	Контроль (n=10)	При госпіталізації (n=47)	1–2 доба після операції (n=47)	8–9 доба (n=47)	15–16 доба (n=46)	25–30 доба (n=41)
ІЛ-1 β	1,42 \pm 0,04	7,86 \pm 0,34*	8,24 \pm 0,46*	6,18 \pm 0,27*	3,96 \pm 0,18*	2,05 \pm 0,16
ІЛ-6	2,16 \pm 0,07	92,13 \pm 1,84*	95,41 \pm 1,72*	27,52 \pm 1,32*	19,34 \pm 1,12*	5,82 \pm 0,78*
ФНП	3,21 \pm 0,42	48,58 \pm 1,65*	52,28 \pm 1,46*	36,47 \pm 1,54*	15,82 \pm 0,96*	4,25 \pm 0,38
ІЛ-10	5,46 \pm 0,63	8,52 \pm 0,74*	9,84 \pm 0,92*	21,46 \pm 1,02*	17,14 \pm 0,82*	7,68 \pm 0,94

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою.

вірної тенденції до збільшення ($8,46 \pm 0,82$) пг/мл. Це вказує на продовження гострої запальної реакції і слугує несприятливою прогностичною ознакою.

Динаміку змін цитокінового статусу у хворих з хронічними рановими дефектами (хронічні рани, трофічні виразки) наведено в таблиці 2.

Рівень прозапальних цитокінів у хворих з хронічними ранами на момент госпіталізації був достовірно вищий, ніж у контрольній групі, з повільною тенденцією до зниження в ході консервативної терапії. На момент виписки хворих (25–30 доба) в периферичній крові визначали підвищені показники, що для ІЛ-1 склали ($2,48 \pm 0,06$) пг/мл, для ІЛ-6 – ($2,96 \pm 0,07$) пг/мл, для ФНП

– ($6,25 \pm 0,27$) пг/мл. На нашу думку, це можна пояснити наявністю хронічної інфекції в рані та постійною стимуляцією нейтрофілів, моноцитів, тромбоцитів, з гіперпродукцією останніми прозапальних цитокінів, що спотворює фазність перебігу ранового процесу та репаративні процеси, формуючи хибне коло. В цей процес певний вклад робить і декомпенсація цукрового діабету та його системні ускладнення (ангіопатія, нефропатія, кардіоміопатія тощо). Тому з метою ліквідації вищеперерахованих феноменів у лікуванні хронічних ран слід дотримуватися активної хірургічної тактики, що дозволяє ліквідувати вогнище хронічного запалення, та створити більш оптимальні умови для загоєння.

Таблиця 2. Показники цитокінів у хворих із СДС з хронічними ранами (пг/мл)

Цитокіни	Контроль (n=10)	При госпіталізації (n=21)	8–9 доба (n=21)	15–16 доба (n=21)	25–30 доба (n=17)
ІЛ-1 β	1,42±0,04	4,68±0,27*	3,75±0,16*	3,01±0,09*	2,48±0,06
ІЛ-6	2,16±0,07	52,38±2,46*	36,25±1,12*	11,52±0,96*	2,96±0,07
ФНП	3,21±0,42	32,12±1,82*	12,16±1,14*	10,78±0,76*	6,25±0,27*
ІЛ-10	5,46±0,63	7,18±0,59*	8,32±1,02*	9,65±1,38*	8,52±0,64*

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою.

З боку протизапальних цитокінів, на момент госпіталізації відмічали підвищення ІЛ-10 до ($7,18 \pm 0,59$) пг/мл, однак в подальшому на тлі лікування рівень його коливався в межах ($8,32 \pm 1,02$ – $9,65 \pm 1,38$) пг/мл, сягаючи ($8,52 \pm 0,64$) пг/мл на момент виписки хворих зі стаціонару. Очевидно, на тлі підвищення вмісту прозапальних цитокінів така кількість ІЛ-10 та протизапальних цитокінів є недостатньою для реалізації його протизапальної дії, що підтримує хронічний запальний процес та сприяє хронізації перебігу ранового процесу.

ВИСНОВКИ. 1. У хворих із СДС відмічають дисбаланс про- та протизапальних цитокінів, що залежить від характеру і виду ранового процесу.

2. При гострих гнійно-запальних процесах спостерігають різкий ріст прозапальних цитокінів, при незначному підвищенні протизапальних цитокінів, що відповідає системній запальній відповіді.

3. При адекватному комплексному лікуванні хворих з гнійно-некротичними ураженнями вже на 8–9 добу протизапальні цитокіни переважають над прозапальними, з тенденцією до подальшого зниження останніх, що свідчить про позитивний перебіг ранового процесу.

4. Відсутність динаміки в зниженні про- та зростанні протизапальних цитокінів на етапах лікування є прогностично несприятливою ознакою в лікуванні СДС.

5. При хронічних ранових дефектах відмічають стабільно високий рівень прозапальних цитокінів та низький рівень протизапальних цитокінів, що суттєво не змінюється в ході лікування. Це спотворює перебіг фазності ранового процесу та перешкоджає процесам загоєння хронічних ран та трофічних виразок у хворих із СДС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балаболкин М. И. Лечение сахарного диабета и его осложнений / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремникая. – М. : Медицина, 2005. – 511 с.

2. Human skin wounds: A major and snowballing treat to public health and the economy / C. Sen, G. Gordillo, S. Roy [et al.] // Wound Repair and Regeneration. – 2009. – Vol. 17, № 6. – P. 763–771.

3. Shaw J. E. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 / J. E. Shaw, R. A. Sicree, P. Z. Zimmet // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2010. – Vol. 87, № 1. – P. 4–14.

4. International Diabetes Federation // Diabetes Atlas Second Editions. – 2006. – P. 17–71.

5. Андрухова Р. В. Диабетическая стопа – проблема современного общества / Р. В. Андрухова, М. В. Зайцев // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2005. – № 3. – С. 87–88.

6. Edmonds M. Double trouble: infection and ischemia in the diabetic foot / M. Edmonds // Int. J. Low Extrem. Wounds. – 2009. – Vol. 8, № 2. – P. 62–63.

7. Бережная Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н. М. Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 6. – С. 26–34.

8. Варианты развития острого системного воспаления / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко, В. А. Черешнев [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2008. – № 2. – С. 15–23.

9. The induction of matrix metalloproteinase and cytokine expression in synovial fibroblasts stimulated with immune cell microparticles / J. H. Distler, A. Jungel, L. C. Huber [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102, № 8. – P. 2892–2897.

10. IL-23 up-regulates IL-10 and induces IL-17 synthesis by polyclonally activated naive T cells in human / S. V. Eijnden, S. Goriely, D. De Wit [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2005. – Vol. 35, № 2. – P. 469–475.

11. Милица Н. Н. Прогнозирование течения ранового процесса у больных с гнойно-некротическими осложнениями диабетической стопы / Н. Н. Милица, В. В. Солдусова // Украинский Журнал Хирургии. – 2009. – № 1. – С. 94–96.

12. Савон И. Л. Роль про- и противовоспалительных цитокінов у больных с осложненным синдромом диабетической стопы / И. Л. Савон // Сучасні медичні технології. – 2010. – № 3. – С. 73–79.

13. Цитокиновый ответ при синдроме диабетической стопы: возможности прогнозирования нарушения заживления ран / Э. Ф. Баринов, Ю. Е. Лях, М. Э. Баринаева, В. Г. Гурьянов // Патология. – 2011. – Т. 8, № 2. – С. 30–32.

Отримано 22.11.12

А. В. Черноmidз, А. О. Боднарук, В. В. Буката
Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги

ОЦІНКА ДІАГНОСТИЧНОЇ ЦІННОСТІ ЛАБОРАТОРНИХ ТЕСТІВ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ

ОЦІНКА ДІАГНОСТИЧНОЇ ЦІННОСТІ ЛАБОРАТОРНИХ ТЕСТІВ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ – Вивчено особливості лабораторної діагностики тяжкості гострого панкреатиту та оцінено діагностичну цінність загальноприйнятих лабораторних маркерів. Встановлено низьку прогностичну цінність загальноклінічних та біохімічних показників. У динаміці вивчено зміни досліджуваних показників та встановлено, що при виписці зі стаціонару, незважаючи на ліквідацію клінічних симптомів, утримуються ознаки запального процесу в підшлунковій залозі.

ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ – Изучены особенности лабораторной диагностики тяжести острого панкреатита и оценено диагностическую ценность общепринятых лабораторных маркеров. Установлено низкую прогностическую ценность общеклинических и биохимических показателей. В динамике изучены изменения исследуемых показателей и установлено, что при выписке из стационара, несмотря на ликвидацию клинических симптомов, удерживаются признаки воспалительного процесса в поджелудочной железе.

ASSESSMENT OF DIAGNOSTIC VALUE OF LABORATORY TESTS AT ACUTE PANCREATITIS – The peculiarities of laboratory diagnostic severity of an acute pancreatitis were studied and the diagnostic value of the standard laboratory markers was assessed. There was set a low predictive value of general clinical and biochemical parameters. The changes in the dynamics of the studied parameters were studied and it was found out that at discharge, despite the elimination of clinical symptoms, the signs of inflammation in the pancreas were held.

Ключові слова: гострий панкреатит, тяжкість захворювання, прогнозування перебігу.

Ключевые слова: острый панкреатит, тяжесть заболевания, прогнозирования течения.

Key words: acute pancreatitis, severity of the disease, predicting the course.

ВСТУП Гострий панкреатит сьогодні є однією з основних та найскладніших проблем абдомінальної хірургії [2, 4, 5, 8, 11]. Останнім часом в структурі гострої хірургічної патології гострий панкреатит виходить на друге місце після гострого апендициту [5, 7]. Захворюваність на гострий панкреатит має неухильну тенденцію до зростання, досягаючи в деяких регіонах 12,4 на 10 000 чоловік у рік [7]. Високий рівень захворюваності у нашій країні пов'язаний, передусім, із зростанням вживання алкоголю та незбалансованим харчуванням [3, 9]. Спостерігають також постійне збільшення частоти деструктивних форм, що вносять основний вклад у летальність від цього захворювання. Загальна летальність при гострому панкреатиті коливається від 4,5 до 15 %, при деструктивних формах вона становить 24–60 %, а післяопераційна досягає 70 % (в Україні у середньому 14,1–14,66 %) і не має тенденції до зниження, не дивлячись на розробку та впровадження нових методів лікування [7]. Найбільша кількість фатальних результатів пов'язана з пізніми гнійно-септичними ускладненнями й асоційованою з ними поліорганною недостатністю, що приблизно у

80 % випадків є безпосередньою причиною летальних наслідків при гострому панкреатиті [4, 7, 11]. Крім того, у 73 % виникає стійка втрата працездатності, що надає проблемі соціальної значущості, оскільки пік захворюваності припадає на осіб працездатного віку – 30–50 років [7].

Серед причин високої летальності одне з чільних місць займає пізня діагностика деструктивних форм гострого панкреатиту і неадекватна оцінка ступеня тяжкості хвороби [1, 6, 11]. У підвищенні ефективності профілактики й інтенсивної терапії ускладнень цього захворювання важливе значення має їх своєчасне прогнозування. Одним із напрямків вирішення проблеми попередження і прогнозування ускладнень стала розробка багатофакторних клініко-лабораторних шкал оцінки тяжкості стану хворого і прогнозу захворювання. Багато прогностичних програм було побудовано на анамнестичних, клінічних, лабораторних та інструментальних критеріях [6, 10, 12].

Серед найвідоміших прогностичних систем були системи Ranson, Impe, С. А. Шалімова, шкала APACHE II, системи Glasgow, ANN та ін. [6]. Проте їх широке використання має місце лише у великих спеціалізованих клініках. Це пов'язано із відсутністю необхідного обладнання для визначення усіх показників, що входять у перелік прогностичної системи та відсутністю належної уваги хірургів до питання прогнозування перебігу захворювання та розвитку ускладнень.

Метою роботи стало вивчити зміни лабораторних показників у плані диференційної діагностики набрякового та деструктивного панкреатиту і прогнозування його перебігу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під нашим спостереженням знаходилось 276 хворих на гострий панкреатит, які перебували на стаціонарному лікуванні у Тернопільській міській комунальній лікарні швидкої допомоги з січня 2011 до червня 2012 року. В групу обстежених відбирали лише пацієнтів, тривалість захворювання у яких не перевищувала 24 год до госпіталізації у стаціонар та діагноз яких підтверджено клінічно та за допомогою додаткових методів дослідження (лабораторно, УЗД, комп'ютерна томографія). У групу дослідження включено 60 хворих на гострий панкреатит. В усіх пацієнтів детально збирали анамнез для визначення етіології захворювання. Досліджували показники загальноклінічного аналізу крові (кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну, кількість лейкоцитів, із них окремо відсотковий вміст паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, гранулоцитів, моноцитів, лімфоцитів, ШОЕ), біохімічні показники, що відображають роботу ПЗ (глюкоза, діастаза сечі), біохімічні показники, що відображають роботу печінки (загальний білірубін, прямий білірубін, АЛТ, білок), біохімічні показники, що відображають роботу нирок (сечовина, креатинін), рівень кальцію крові, результати ультразвукового дослідження органів черевної порожнини.

Обстеження проводили при госпіталізації хворих у стаціонар, на третій день лікування та при виписці зі стаціонару.

Середній вік обстежених складав (49,3±15,6) року. Серед них 38 (63 %) чоловіків та 22 (37 %) жінок. У 32 пацієнтів діагностовано набрякову форму панкреатиту, в 28 обстежених виявлено деструктивні форми захворювання.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з допомогою статистичних функцій програм "Microsoft Office Excel 2007" та "STATISTICA 8.0" на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу. Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні брали рівним 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Серед усіх хворих на гострий панкреатит набрякову форму захворювання виявлено у 154 (83 %) обстежених, панкреанекроз діагностовано у 32 (17 %) хворих. Гіпердіагностику гострого панкреатиту виявлено у 90 хворих, де діагноз не підтверджено лабораторно та при УЗ-обстеженні. Смертність від даної патології у нашій клініці склала 17,8 %. Летальні випадки виявлено лише при тяжкому перебігу панкреатиту.

Аналіз дослідної групи показав, що при набряковій формі захворювання серед обстежених хворих переважали чоловіки (72 %). При панкреанекрозі зростає відсоток хворих жінок (46 %).

Розглядаючи етіологію гострого панкреатиту, виявлено у групі із набряковою формою, переважав алкогольно-аліментарний над біліарним і становив 69 % (рис. 1).

При панкреанекрозі зростала роль біліарного чинника до 35 % переважно за рахунок жінок із супутньою жовчнокам'яною хворобою (рис. 2).

Середній ліжко-день при набряковій формі захворювання становив (8,8±2,1) доби, при панкреанекрозі – 16,3±5,9. Усі хворі із набряковою формою ліку-

вались консервативно згідно з протоколами надання медичної допомоги, затвердженими МОЗ України. При панкреанекрозі прооперовано 30 % хворих. Серед операційних втручань у 58 % випадків виконано малоінвазивні втручання (дренуючі операції, лапароскопія із дрениванням сальникової сумки та черевної порожнини, лапароскопічна катетеризація круглої зв'язки печінки). У 25 % випадків проведено лапаротомію із холецистектомією та дрениванням сальникової сумки та черевної порожнини. В інших випадках проводили лапаротомію із дрениванням черевної порожнини, оментопанкреатопексію тощо. 83 % операційних втручань виконано в перші 5 днів перебування у стаціонарі.

Інтраопераційно у 58 % виявлено геморагічний панкреанекроз, у 42 % – жировий панкреанекроз.

Тяжкість перебігу панкреатиту оцінювали за показниками гемограми, зокрема кількістю лейкоцитів, рівнем паличкоядерних нейтрофілів та швидкістю осідання еритроцитів. Ці показники, передусім, відображають ступінь активності запального процесу.

Встановлено, що на 1 та 3 доби захворювання різниці в кількості лейкоцитів, залежно від тяжкості гострого панкреатиту, немає ($p > 0,05$). Тобто цей показник на даному етапі захворювання фактично не має ніякої діагностичної та прогностичної цінності у визначенні тяжкості гострого панкреатиту. В 1 добу захворювання не виявлено і достовірної різниці рівня паличкоядерних нейтрофілів залежно від тяжкості панкреатиту ($p > 0,05$). На 3 добу відмічають достовірне зростання рівня цього показника лише у групі із тяжким перебігом захворювання. Аналогічно зростає швидкість осідання еритроцитів лише у хворих на панкреанекроз на 3 добу захворювання ($p > 0,05$). Ці дані свідчать про те, що в першу добу захворювання показники активності запального процесу не відображають тяжкості перебігу панкреатиту. Лише на 3 добу відмічають достовірне зростання швидкості осідання еритроцитів та зсув лейкоцитарної формули вліво у групі з панкреанекрозом (табл. 1).

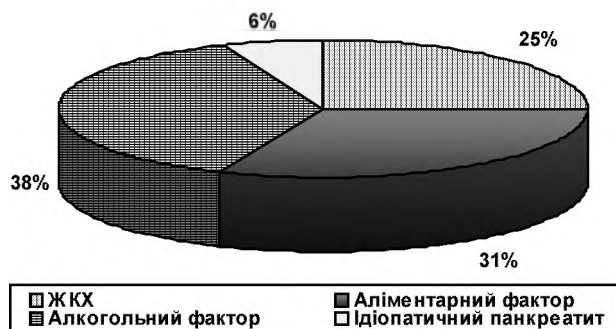


Рис. 1. Структура етіології набрякової форми панкреатиту.

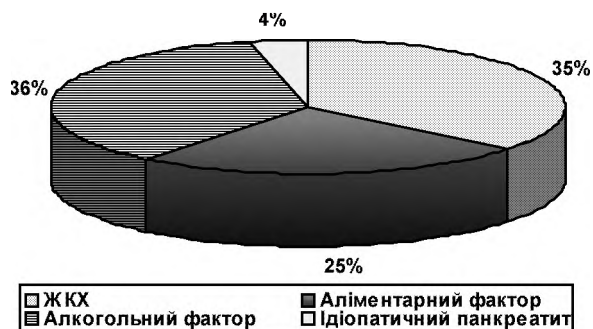


Рис. 2. Структура етіології тяжкого панкреатиту.

Таблиця 1. Зміни показників загального аналізу крові у хворих на гострий панкреатит в перші 3 доби захворювання (M±m)

Група	Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$		Паличкоядерні нейтрофіли, %		ШОЕ, мм/год	
	1 доба	3 доба	1 доба	3 доба	1 доба	3 доба
Набрякова форма (n=32)	9,46±2,46	9,06±2,57	11,69±4,62	11,29±5,72	6,87±3,39	9,37±4,87*
Панкреанекроз (n=28)	11,37±3,52	9,64±3,12	13,23±6,03	23,00±12,08**	9,27±3,75*	15,81±10,06**

Примітки: 1.* – достовірність різниці показників у динаміці захворювання, $p < 0,05$;

2.* – достовірність різниці показників між групами, $p < 0,05$.

Рівень діастази сечі у хворих на гострий панкреатит зростає на першу добу захворювання і знижується на 3 добу перебування хворого в стаціонарі. Дослідницькі різниці рівня діастази залежно від тяжкості панкреатиту не виявлено ($p > 0,05$).

Практично в усіх системах прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту наявні показники біохімічного аналізу крові, що відображають стан печінки, нирок, обмінних систем та стану гемостазу. В таблиці 2 подано відсотки виявлення змін основних лабораторних показників, визначення яких можливе в умовах будь-якого стаціонару і які використовують для діагностики та прогнозування перебігу гострого панкреатиту.

Лейкоцитоз та зсув лейкоформули вліво в перші 3 дні особливого прогностичного значення не мають. Більш важливим є зростання у крові незрілих форм нейтрофілів, але цей показник не є специфічним, хоча і відмічають більш ніж у 85 % хворих. Не відображають тяжкості перебігу панкреатиту в перші 3 доби захворювання і такі показники, як гемоконцентрація, гіпербілірубінемія, зростання у крові рівня креатиніну та сечовини. Ці показники в більш пізні терміни захворювання об'єктивніше відображають тяжкість гострого панкреатиту в стадії поліорганної недостатності. Анемія також не має особливого прогностичного значення, так як в перші дні захворювання відмічають у середньому в 3–7 % випадків. Цікавим є той факт, що зростання рівня діастази сечі виявлено у 100 % випадків набрякового панкреатиту і поступово рівень даного показника у цій групі хворих знижується в середньому до 4–5 дня лікування. При

панкреанекрози в перші 3 доби лише у 80 % хворих виявлено гіперамілазурию, що зростає до 5–6 дня перебування у стаціонарі й повільно знижується до часу виписки зі стаціонару. В 4 хворих на тяжкий панкреатит виявлено відсутність зростання цього показника впродовж усього терміну перебування в стаціонарі, що свідчить, ймовірно, про швидкий розвиток некрозу підшлункової залози. Найважливішим в діагностиці тяжкості перебігу гострого панкреатиту мають гіпокальціємія, гіперглікемія та гіпопротеїнемія в перші 3 дні захворювання, наявність яких може свідчити про розвиток панкреанекрозу та ускладнень гострого панкреатиту. Але про високу діагностичну цінність цих показників також не варто говорити, так як їх виявлено не більше ніж у 50 % хворих на тяжкий панкреатит.

При виписці зі стаціонару пацієнтів із тяжким панкреатитом на тлі відсутності клінічної симптоматики утримується лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво та висока швидкість осідання еритроцитів (табл. 3), а у хворих із набряковою формою панкреатиту утримується помірний зсув лейкоцитарної формули вліво та зростання ШОЕ. Рівень діастази сечі в обох групах знаходився на верхній межі норми.

Цікавим є те, що при виписці зі стаціонару лише у 40 % хворих на гострий набряковий панкреатит ультразвукове обстеження органів черевної порожнини було в межах норми (відсутність ознак панкреатиту та його ускладнень). У цій групі хворих переважно відмічали збільшення розмірів підшлункової залози та ознаки її набряку (рис. 3).

Таблиця 2. Відсоток виявлення прогностичних показників у хворих на гострий панкреатит, %

Група	Лейкоцитоз	Зсув лейкоформули вліво	Анемія	Гемоконцентрація	Зростання діастази сечі	Гіпокальціємія	Гіперглікемія	Гіпербілірубінемія	Зростання сечовини та креатиніну	Гіпопротеїнемія
Набрякова форма (n=32)	62,5	84,4	3,1	37,5	100,0	12,5	15,6	59,4	21,9	3,1
Панкреанекроз (n=28)	69,2	92,3	7,7	38,5	80,8	50,0	50,0	57,7	30,8	38,5

Таблиця 3. Зміни показників загального аналізу крові у хворих на гострий панкреатит на час виписки ($M \pm m$)

Група	Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	Паличкоядерні нейтрофіли, %	ШОЕ, мм/год	Діастаза сечі, г/л*год
Набрякова форма (n=32)	$6,65 \pm 1,42$	$7,34 \pm 3,53$	$13,53 \pm 8,41$	$178,65 \pm 56,95$
Панкреанекроз (n=28)	$9,79 \pm 3,23^*$	$12,15 \pm 4,74^*$	$24,73 \pm 10,48^*$	$157,16 \pm 52,68$

Примітка. * – достовірність різниці показників між групами, $p < 0,05$.

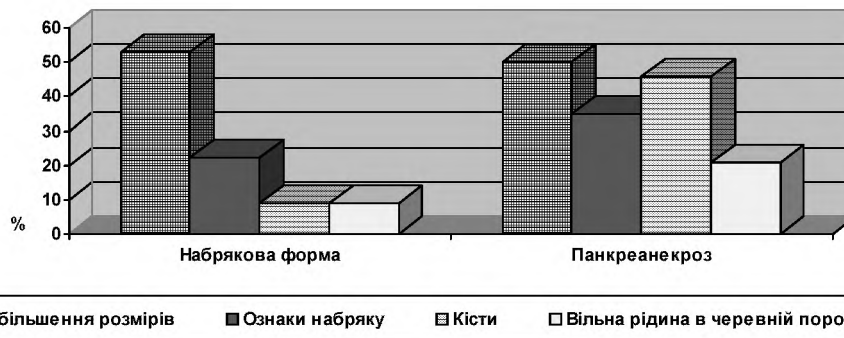


Рис. 3. Ультразвукова картина органів черевної порожнини у хворих на гострий панкреатит у день виписки.

У 11,5 % пацієнтів із панкреанекрозом при виписці зі стаціонару виявлено близьку до норми УЗ-картину органів черевної порожнини. Значну частину в цій групі становлять ознаки набряку підшлункової залози, утворення кіст та рідинних утворів у парапанкреатичному просторі, збільшення розмірів підшлункової залози. Отримані дані свідчать про те, що незважаючи на відсутність клінічної симптоматики, у хворих все ж залишаються ознаки запального процесу в підшлунковій залозі, що є ймовірним чинником хронізації захворювання.

ВИСНОВКИ Встановлено, що в першу добу захворювання клінічно та лабораторно практично неможливо за показниками загальноприйнятих методів діагностики спрогнозувати перебіг гострого панкреатиту. На 3 добу захворювання при тяжкому перебігу панкреатиту, на відміну від набрякової форми, відмічають достовірне зростання рівня паличкоядерних нейтрофілів та швидкості осідання лейкоцитів. Про тяжкий перебіг захворювання свідчать також гіпокальціємія, гіпопротеїнемія та гіперглікемія в перші 3 доби захворювання. Слід пам'ятати, що при виписці зі стаціонару, незважаючи на відсутність клінічної симптоматики, все ж утримуються запальні зміни у підшлунковій залозі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коновалов Е. П. Этиология и патогенез острого панкреатита (обзор литературы) / Е. П. Коновалов // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2000. – Т. 5, № 2. – С. 48–53.
2. Люлько И. В. Панкреатит – аспекты хирургического лечения / И. В. Люлько, С. О. Косильников, Д. В. Горбач [Электронный ресурс]. Режим доступа http://medinfo.dp.ua/_images/stat_196_0.jpg
3. Острые панкреатиты: эпидемиология, патогенез, диагностика, организация лечения, интенсивная терапия / [Л. А. Мальцева, Л. В. Усенко, И. В. Люлько и др.] // К. : Четверта хвиля, 2005. – 256 с.
4. Неверов П. С. Теоретическое обоснование и исследование возможностей совершенствования патогенетического лечения острого панкреатита [Электронный ресурс]. Режим доступа: / П. С. Неверов, Г. Г. Кондратенко, В. С. Кипель // <http://www.bsmu.by/index.php>
5. Стандарти діагностики та лікування гострого панкреатиту : метод. рекомендації / [Г. Г. Рошнін, В. С. Земський, О. А. Ткаченко та співавт.]. – К., 2004. – 22 с.
6. Сотниченко Б. А. Деструктивный панкреатит: профилактика и лечение гнойно-септических осложнений / Б. А. Сотниченко, С. В. Салиенко, Е. В. Маркелова // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 67–71.
7. Стандарти надання медичної допомоги хворим з невідкладними хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини : наказ МОЗ України № 297 від 02.04.2010 [Электронный ресурс] Режим доступа: http://www.surgery_2_fipo.dsmu.edu.ua/
8. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения) / А. Д. Толстой, С. Ф. Багненко, В. Б. Красноногов [и др.] // *Хирургия*. – 2005. – № 7. – С. 19–23.
9. Хомерики Н. М. Патогенетически обоснованные подходы к лечению панкреатитов / Н. М. Хомерики, С. Г. Хомерики // *Фарматека*. – 2007. – № 13(147). – С. 74–78.
10. Granger J. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators / J. Granger, D. Remick // *Shock* – 2005. – № 24(1). – P. 45–51.
11. Takeda K. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis / K. Takeda, T. Takada, Y. Kawarada // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2006. – № 13(1). – P. 42–47.
12. Guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Party report / J. Toouli, M. Brook-Smith, C. Bassi [et al.] // *J. Gastroenterology and Hepatology*. – 2002. – № 17. – P. 15–39.

Отримано 04.12.12

ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО СЕРЕДЬНОГО ГНІЙНОГО ОТИТУ В ДОПЕРФОРАТИВНІЙ СТАДІЇ У ДОРΟΣЛИХ

ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО СЕРЕДЬНОГО ГНІЙНОГО ОТИТУ В ДОПЕРФОРАТИВНІЙ СТАДІЇ У ДОРΟΣЛИХ – У статті описано результати застосування антибіотика “Азиклар” в лікуванні 20 дорослих хворих, які страждали від гострого середнього гнійного отиту в доперфоративній стадії.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ГНОЙНОГО ОТИТА В ДОПЕРФОРАТИВНОЙ СТАДИИ У ВЗРОСЛЫХ – В статье описаны результаты применения антибиотика “Азиклар” в лечении 20 взрослых больных, страдающих острым средним гнойным отитом в доперфоративной стадии.

TREATMENT OF AN ACUTE MIDDLE OTITIS DRUM PERFORATION IN ADULTS – The article adduces the results of application of antibiotic Aziklar in the treatment of 20 adult patients with an acute middle otitis in drum perforation stage.

Ключові слова: кларитроміцин, лікування, гострий середній гнійний отит, доперфоративна стадія, дорослі.

Ключевые слова: кларитроміцин, лечения, острый средний гнойный отит, доперфоративна стадія, взрослые.

Key words: claritromicine, treatment acute middle purulent otitis, drum perforation stage, adults.

ВСТУП Гостре гнійне запалення середнього вуха (гострий гнійний середній отит) є частим захворюванням серед дітей та дорослих [2, 3, 7, 8, 11, 12, 15]. Частота гострих середніх отитів становить 25–30 % від загальної кількості захворювань вуха [10, 15]. Діти і люди похилого віку хворіють значно частіше [3, 9, 10, 15]. У дітей захворювання, за даними літератури [6], складає 25–40 % від усіх захворювань вуха.

Гострий середній отит розвивається при дії бактерійної інфекції (стрептококи, стафілококи, пневмококи, диплококи, гемофільні, синьогнійні, кишкові, дифтерійні, туберкульозні палички, протей та ін.) [2, 3, 5, 7–10, 15], вірусної, аденовірусної і грибової інфекцій [7, 8, 17]. Причиною гострого середнього гнійного отиту може бути й анаеробна флора [7, 8]. Існує 4 шляхи проникнення інфекції в слизову оболонку барабанної порожнини: 1) тубарний; 2) транстимпанальний; 3) гематогенний; 4) ретроградний [2–4, 7–11]. У перебігу гострого середнього гнійного отиту розрізняють 3 стадії: 1) доперфоративну; 2) перфоративну; 3) репаративну або одужання (оборотного розвитку) [1–4, 9–11]. Головною в лікуванні гострого середнього гнійного отиту є адекватна антибактерійна терапія. Препаратом такої терапії є антибіотик “Азиклар” (кларитроміцин) [13]. У вітчизняній оториноларингології відсутні відомості про застосування азіклару (кларитроміцину) в лікуванні гострого середнього гнійного отиту. Між тим, в інструкції з даного препарату вказується високий його антимікробний потенціал. Показана позитивна антимікробна і протизапальна ефективність азіклару (кларитроміцину) при фолікулярній ангіні у дорослих [13].

Метою дослідження стало вивчити ефективність препарату “Азиклар” (кларитроміцин) як антибактерійного і протизапального засобу при лікуванні гострого середнього гнійного отиту в доперфоративній стадії у дорослих.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Азиклар (кларитроміцин) являє собою 14-членний напівсинтетичний макролідний антибіотик, що володіє унікальними фармакодинамічними та фармакокінетичними властивостями. Механізм дії цього препарату пов'язаний з порушенням синтезу білка в клітинах чутливих мікроорганізмів. При цьому настає порушення біосинтезу білка бактерій, порушення порядку чергування амінокислот при вчитуванні генетичного коду, утворення неповноцінних білкових молекул і загибель мікробної клітини. Азиклар (кларитроміцин) має широкий спектр антимікробної активності відносно типових (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Morachella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*) і атипичних (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) збудників. Азиклар (кларитроміцин), крім антибактерійної, має неантибактерійну активність [16]. Неантибактерійна властивість препарату “Азиклар” (кларитроміцин) – це імуномодулювальна, протизапальна, мукорегулювальна дія. Азиклар (кларитроміцин) має “збалансований” антибактерійний ефект, виявляючи активність проти патогенів, що мають як поза-, так і внутрішньоклітинну локалізацію [14]. Препарат виробляється фірмою “Ananta Medicare” (Великобританія), випускається в таблетках по 250 мг, 500 мг №10 [14].

В оториноларингології азіклар (кларитроміцин) використовують при гострому фарингіті (тонзиліті), викликаному *S. pyogenes*, гострому синуситі, викликаному *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, гострому середньому отиті, викликаному *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Застосовуються в наступних дозуваннях: при гострому фарингіті (тонзиліті) по 250 мг 2 рази на день протягом 10 днів; при гострому синуситі по 250–500 мг 2 рази на день протягом 7–14 днів; при гострому середньому отиті по 500 мг 2 рази на день протягом 7–10 днів [13].

Переваги препарату “Азиклар” (кларитроміцин): має активний метаболіт – 14-гідроксикларитроміцин, що проявляє антибактерійну активність; чинить як бактеріостатичну, так і бактерицидну дію; високоактивний проти атипичних збудників; має неантибактерійні властивості; стійкий до дії соляної кислоти.

Під нашим спостереженням за період з 2007 до 2011 року знаходилось 35 хворих на гострий середній гнійний отит в доперфоративній стадії віком від 20 до 45 років. Пацієнти скаржились на закладання вуха, шум у ньому, погіршення слуху, підвищення температури тіла в межах 38,1–39,1 °С, різкий біль у вусі. Часто відмічали іррадіація болю у скроню, зуби та всю відповідну частину голови.

При отоскопії відмічали ін'єкцію судин за ходом держальця молоточка та радіально по барабанній перетинці (у 25 хворих), розливу гіперемію та інфільтрацію барабанної перетинки, зникнення розпізнавальних пунктів барабанної перетинки (світлового конуса,

проекції держальця молоточка та його короткого відростка (у 10) і на цьому тлі випинання барабанної перетинки в зовнішній слуховий хід (у 3 хворих).

Хворих було поділено на дві групи: основну (20) і контрольну (15). Групи були співставлені за віком і перебігом захворювання. Хворі основної групи отримували азиклар (кларитроміцин) і загальноприйняте лікування, контрольної – тільки загальноприйняте лікування. Азиклар (кларитроміцин) призначали згідно з рекомендаціями фірми-виробника ("Ananta Medicare" – Великобританія): перорально по 1 таблетці (500 мг) двічі на день протягом 7 днів. У комплекс лікування входили анальгетики, карбогліцеринові краплі у зовнішній слуховий хід (протягом 3 днів), судинозужувальні краплі в ніс.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Критеріями оцінки ефективності лікування були: суб'єктивна оцінка терапії хворими (вплив на закладення вуха, вплив на шум у вусі, вплив на біль у вусі, відчуття більш легкого перебігу захворювання, відчуття більш швидкого одужання) (на 5–6-й день лікування), отоскопічна картина (стан барабанної перетинки), показники температури тіла, показники тональної аудіометрії. При аналізі результатів лікування відмічено більш інтенсивний регрес симптомів захворювання у хворих основної групи.

Так, всі хворі з цієї групи вказували на зникнення закладення у вусі, зникнення шуму у вусі, покращення слуху, 90 % – на зникнення, 10 % – на зменшення болю у вусі (на 5–6-й день лікування). В контрольній групі ці показники були значно нижчими.

Покращення отоскопічної картини відзначено на 5–6-й день лікування у 90 % хворих основної групи. Гіперемія барабанної перетинки у них була відсутня. В контрольній групі поліпшення отоскопічної картини відмічали на 5–6-й день лікування у 75 % хворих.

Нормалізацію температури тіла на 5–6-й день лікування спостерігали у всіх пацієнтів основної групи. В контрольній групі температура тіла нормалізувалась на 5–6-й день лікування у 80 % хворих.

Показники тональної аудіометрії (зменшення кістково-повітряного інтервалу на аудіограмі) на 5–6-й день лікування значно покращились у 90 % хворих основної групи. В контрольній групі зменшення кістково-повітряного інтервалу на тональній аудіограмі спостерігали у 80 % пацієнтів.

Переносимість препарату "Азиклар" (кларитроміцин) у всіх хворих була доброю, алергічних реакцій та інших побічних явищ не спостерігали у жодного пацієнта.

ВИСНОВКИ 1. Застосування препарату "Азиклар" (кларитроміцин) в лікуванні хворих на гострий середній гнійний отит у доперфоративній стадії в дорослих підвищує ефективність лікування цієї патології.

2. Отримані результати дають підставу рекомендувати азиклар (кларитроміцин) для лікування гострого середнього гнійного отиту в доперфоративній стадії як антибактерійний і протизапальний засіб у дорослих.

3. Азиклар (кларитроміцин) може поповнити арсенал засобів, які використовують у терапії гострого середнього гнійного отиту в доперфоративній стадії у дорослих.

Перспективи подальших досліджень Застосовувати азиклар (кларитроміцин) в лікуванні гострого середнього гнійного отиту в доперфоративній стадії у дітей.

Застосовувати азиклар (кларитроміцин) в лікуванні гострого гнійного верхньощелепного синуситу в дорослих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балабанцев А. Г. Боль в ухе : дифференциальный диагноз по клиническим симптомам в оториноларингологии / Балабанцев А. Г. Завалий М. А.; под ред. Ю. В. Митина. – К. : Здоров'я, 2004. – С. 3–24.
2. Гладков А. А. Болезни уха, горла и носа / А. А. Гладков. – М. : Медицина, 1973. – С. 227–240.
3. Драгомирецький В. Д. Гострий гнійний середній отит / за ред. Д. І. Заболотного, Ю. В. Мітіна, В. Д. Драгомирецького // Оториноларингологія. – К. : Здоров'я, 1999. – С. 136–141.
4. Зарицький Л. А. Хвороби вуха, носа, горла / Л. А. Зарицький. – К. : Вища школа, 1974. – С. 61–68.
5. Исхаки Ю. Б. Детская оториноларингология / Ю. Б. Исхаки, Л. И. Кальштейн. – Душанбе : Маориф, 1977. – С. 272–278.
6. Козлов М. Я. Острые отиты у детей и их осложнения / М. Я. Козлов. – Л. : Медицина, Ленингр. отд-ние, 1986. – 232 с.
7. Лайко А. А. Дитяча амбулаторна оториноларингологія / А. А. Лайко, Д. І. Заболотний. – К. : Логос, 2005. – С. 70–82.
8. Лайко А. А. Дитяча оториноларингологія / А. А. Лайко. – К. : Логос, 2008. – С. 199–208.
9. Лихачев А. Г. Справочник по оториноларингологии / А. Г. Лихачев. – М. : Медицина, 1981. – С. 188–196.
10. Мишенькин Н. В. Острое воспаление среднего уха / Н. В. Мишенькин; под ред. И. Б. Солдатова // Руководство по оториноларингологии. – М. : Медицина, 1997. – С. 92–101.
11. Пальчун В. Т. Болезни уха, горла, носа / В. Т. Пальчун, Н. А. Преображенский. – М. : Медицина, 1978. – С. 299–313.
12. Слухова функція у хворих на гострий середній гнійний отит / Г. С. Протасевич, О. І. Яшан, Л. В. Яшан [та ін.] // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. – В. 3. – С. 262–265.
13. Антимікробне і протизапальне лікування фолікулярної ангіни у дорослих / Г. С. Протасевич, О. І. Яшан, Д. В. Береговий [та ін.] // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2011. – № 5-с. – С. 107–108.
14. Рачина С. А. Кларитромицин: есть ли потенциал для клинического использования в XXI веке / С. А. Рачина, Л. С. Страчунский, Р. С. Козлов // Антимикробные препараты. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 7–10.
15. Розенфельд И. М. Острое воспаление среднего среднего уха у взрослых и детей / И. М. Розенфельд; под ред. А. Г. Лихачева // Руководство по оториноларингологии. – М. : Медгиз, 1960. – Т. 2. – С. 137–211.
16. Фещенко Ю. И. Антибактериальное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие макролидов при заболеваниях легких / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Здоров'я України. – 2008. – № 16(1). – С. 13–16.
17. Blahova O. Virusinfektionen bei den akuten Mittelohrentzündungen der Kinder / O. Blahova, D. Fedova, L. Syracek // Laryngol. Rhinol. – 1980. – Bd. 50, № 1. – S. 66–71.

Отримано 19.12.12

СТАН ПОКАЗНИКІВ ГОМЕОСТАЗУ РОТОВОЇ РІДИНИ ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ У ДІТЕЙ

СТАН ПОКАЗНИКІВ ГОМЕОСТАЗУ РОТОВОЇ РІДИНИ ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ У ДІТЕЙ – Встановлено порушення секреторної функції слинних залоз та зміни фізико-хімічних властивостей їх секрету, кислотно-лужного балансу середовища, пов'язані з порушенням ряду функціональних реакцій в організмі дітей, хворих на ГРВІ.

СОСТОЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОМЕОСТАЗА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПІРАТОРНЫХ ВІРУСНЫХ ІНФЕКЦІЯХ В ДЕТЕЙ – Установлено нарушение секреторной функции слюнных желез и изменения физико-химических свойств их секрета, кислотно-щелочного баланса среды, связанных с нарушениями ряда функциональных реакций в организме детей, больных ОРВИ.

STATUS OF INDICATORS OF ORAL FLUID HOMEOSTASIS AT ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS IN CHILDREN – There was found out a violation of the secretory function of the salivary glands and changes in physico-chemical properties of their secretion of acid-base balance of the environment associated with a number of functional disorders of reactions in the body of patients in children with ARVI.

Ключові слова: ротова рідина, гомеостаз, кислотно-лужний баланс, ГРВІ.

Ключевые слова: ротовая жидкость, гомеостаз, кислотно-щелочной баланс, ОРВИ.

Key words: oral fluid, homeostasis, acid-base balance, ARVI.

ВСТУП Відомо, що в організмі людини існують чинники неспецифічної резистентності, що перш за все перешкоджають дії чужорідних агентів. Ця форма реагування виникла в філогенезі раніше та дозріває в онтогенезі швидше, ніж фактори специфічного імунологічного захисту [2, 6, 14]. Тому вона й включається раніше від інших при потрапленні у внутрішнє середовище організму різних антигенних структур, в тому числі й вірусів, здійснюючи не лише пасивний захист, але й способи активної боротьби з антигеном [20].

При багатьох інфекціях, зокрема при грипі, гострих респіраторних вірусних інфекціях (ГРВІ), ентеровірусних, ротавірусних інфекціях важливе значення має створення місцевого імунітету слизових оболонок дихальних шляхів та шлунково-кишкового тракту [2, 9, 14, 19]. Підвищена регенераційна здатність слизової оболонки порожнини рота зумовлена, окрім наявності в ній мало-диференційованих клітинних елементів та тканинного імунітету, й антибактеріальними властивостями слини, що створюють необхідний захист [1, 4, 7, 17].

Поверхня слизової оболонки порожнини рота (СОПР) постійно омивається слиною – специфічним секретом слинних залоз, що являє собою складну за складом суміш секрету численних малих та трьох пар великих слинних залоз. Слина, що виділяється парними слинними залозами, змішуючись, утворює ротову рідину, в якій виявляються зрушені клітини епітелію, мікроорганізми, нейтрофільні лейкоцити, іноді лімфоцити [1, 2, 7, 8, 11].

Підтримання нормальної функціональної активності органів порожнини рота забезпечує змішана слина,

виконуючи ряд функцій, в т.ч. імунну, завдяки вмісту високих концентрацій антимікробних речовин та секреторних імуноглобулінів, підтримання буферних властивостей шляхом створення значень рН, яке перешкоджає колонізації ротової порожнини деякими потенційно патогенними мікроорганізмами, присутності епідермального фактора росту, що забезпечує підтримання рівня регенерації епітелію, регуляції водно-солевого гомеостазу тощо [1, 3, 10, 12, 13]. Буферна здатність слизової оболонки порожнини рота забезпечується при безпосередній участі слинних залоз, які при порушеннях швидко відновлюють рН середовища ротової порожнини. Важливим чинником у підтриманні бар'єрних властивостей епітелію є постійне змочування його слиною, що містить також протимікробні сполуки лізоцими, які виділяються слизовими оболонками і циркулюють в крові [4].

Рефлекторно регульоване постачання порожнини рота необхідною кількістю рідини, що містить секреторні імуноглобуліни та біологічно активні речовини, спрямовано перш за все на забезпечення умов, які сприяють підтриманню нормального функціонального стану слизової оболонки порожнини рота, що, у свою чергу, забезпечує нормальний перебіг фізіологічних процесів [2, 5, 14–16].

В умовах патологічного процесу слинні залози нерідко є зонами первинних уражень, що можуть супроводжуватись порушеннями їх секреції. Вирішальним чинником у розвитку запального процесу слинних залоз є зменшення або тимчасове припинення виділення слини залозою, що створює умови для висхідного протокового розповсюдження інфекції з ротової порожнини [11, 14, 18].

Враховуючи зміни структури мікробіоценозу ротової порожнини, порушення чинників неспецифічної резистентності, які відбуваються у дітей, хворих на ГРВІ, обґрунтованим є дослідження ротової рідини, оскільки її кількісні та якісні зміни пов'язані з глибиною метаболічних розладів, що дозволить проводити спостереження за перебігом патологічного процесу, змінами кислотно-лужного балансу середовища, зумовлених інфекційними агентами. Зважаючи на те, що зміни, що відбуваються в тканинах і системах організму дітей, хворих на ГРВІ, не могли не повпливати на фізико-хімічні властивості біологічних рідин, ми провели дане дослідження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для типової клінічної картини ГРВІ характерне поєднання двох провідних синдромів – загальної інтоксикації і катаральних явищ верхніх дихальних шляхів, і залежно від їх вираженості, термінів появи та характеру ускладнень за ступенями тяжкості перебігу захворювання ми виділяли легку, середньої тяжкості та тяжку форми захворювання. Обстежили 162 дітей, хворих на ГРВІ, віком 2–5 років, з них 54 – з легкою формою ГРВІ, 69 – із захворюванням середньої тяжкості та 39 – з тяжкою

формою захворювання. Контрольну групу склали 30 здорових дітей.

На основі клініко-морфологічних форм прояву патологічних процесів у слинних залозах (класифікація згідно з МКХ–10, шифр K11) виділяли захворювання запального характеру – сіаладеніт, абсцес із норицею. На основі етіологічних та патогенетичних чинників виділяли клінічну форму гострого сіаладеніту, викликану вірусом грипу, який на основі вираженості симптомів поділяли на легку, середньої тяжкості та тяжку форму гострого грипозного сіаладеніту [11].

Особливу увагу при огляді СОПР звертали на стан ділянок слинних залоз. При огляді малих слинних залоз визначали наявність гіперемії слизової оболонки над залозою, шляхом пальпації визначали ущільнення та болючість у ділянці щічних, губних чи піднебінних слинних залоз. А також локалізацію та кількість слинних залоз, втягнутих в патологічний процес. Відмічали ознаки гнійного розплавлення і некрозу слинної залози.

Проводили визначення екскреторної функції залоз – звертали увагу на в'язкість секрету, його кількість. Колір і прозорість, а також наявність видимих включень визначали в секреті візуально. Секрецію малих слинних залоз оцінювали з допомогою смужок фільтрувального паперу, які зважували після дослідження. Підрахунок функціональних малих слинних залоз на слизовій оболонці нижньої губи, забарвленої метиленовим синім, в межах розміру 2x2 см після стимуляції секреції розчином пілокарпіну гідрохлориду проводили за методом І. Ф. Ромачевої [11].

Для визначення стану кислотно-лужного балансу змішаної слини використовували рН-метр. У процесі дослідження проводили оцінку довірчого інтервалу коливань рН ротової рідини в окремих її пробах у дітей на початку захворювання і в динаміці лікування [7].

З метою вивчення показників гомеостазу ротової порожнини визначали активність лізоциму змішаної слини. Об'єктом дослідження у дітей слугувала нестимульована змішана слина, забір якої здійснювали через 1–2 год після сніданку. Нестимульовану змішану слину в кількості 1–2 мл збирали в стерильну пробірку, центрифугували протягом 10 хв при швидкості 2000 об./хв. Зберігали пробу в замороженому стані при температурі мінус 20 °С. В нестимульованій змішаній слині визначали активність лізоциму слини за допомогою нефелометричного методу О. В. Бухаріна [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У перший день захворювання дітей на ГРВІ явища інтоксикації домінували над катаральним симптомом. Динамічне спостереження за хворими на грип, парагрип, аденовірусні захворювання дозволили встановити, що при цих інфекціях виявляються зміни слизової оболонки порожнини рота у вигляді гіперемії, набряку, посиленого судинного рисунка, геморагій, зернистості, нальоту, десквамації епітелію язика.

Слизова оболонка порожнини рота уражалась при всіх формах захворювання, однак ці зміни не мали строго специфічного характеру, їх вираженість визначалась тяжкістю перебігу ГРВІ, грипу. На тлі зниженої неспецифічної резистентності організму дитини часто виникали первинні зміни в слинних залозах, що

носили дистрофічний характер. Клінічні прояви запальних захворювань слинних залоз вирізнялись різноманітністю, що зумовлено етіологічними чинниками, локалізацією процесу в тій чи іншій залозі, віком дитини, імунологічним станом організму хворого, супутніми захворюваннями тощо. У значній кількості обстежених дітей (близько 20 % випадків) діагностували грибовий, медикаментозний чи герпетичний стоматит.

При огляді порожнини рота у дітей з легким перебігом ГРВІ відмічали гіперемію, набряк слизової порожнини рота, судинний рисунок посилений. Піднебінні дужки, мигдалики, задня стінка носоглотки слабо або помірно гіперемовані, злегка набряклі. На м'якому піднебінні спостерігали ін'єкцію судин, дрібні плямисто-папульозні енантеми, зернистість задньої стінки глотки. Язик обкладений сіро-білим нальотом.

Легку форму сіаладеніту спостерігали у більшості хворих даної групи і супроводжувалась незначним порушенням загального самопочуття. В ділянці слинної залози відмічали незначну припухлість внаслідок набряку навколишніх тканин та помірної інфільтрації залози. Знижувалась екскреторна функція залози, що підтверджувалось зважуванням смужок фільтрувального паперу.

При перебігу ГРВІ у формі середньої тяжкості частими симптомами грипозних стоматитів були енантеми – висипання на слизових оболонках. Енантеми виявляли в 78,3 % обстежених дітей у вигляді червоних точок, що виступали на тлі гіперемованої слизової оболонки м'якого піднебіння, і являли собою гіперплазований епітелій кінцевих відділів вивідних проток малих слинних залоз.

При перебігу ГРВІ середньої тяжкості у 69,1 % хворих спостерігали ознаки гострого сіаладеніту легкої форми однієї або кількох малих слинних залоз. Гострий запальний процес у залозі виникав на тлі загальних грипозних симптомів, інколи в період стихання ознак грипу. Першою ознакою гострого сіаладеніту є ущільнення в ділянці щічних, губних чи піднебінних слинних залоз. Слизова оболонка над залозою гіперемована, при пальпації залоз визначали шароподібної форми болюче рухоме ущільнення з гладкою поверхнею, оточене набряклою тканиною.

У 30,9 % хворих цієї групи спостерігали ознаки гострого сіаладеніту середньої тяжкості, що супроводжувалось, як правило, підвищенням температури тіла, і відповідно погіршенням загального стану. Місцево з'являлися значний набряк тканин, що оточують залозу, і значної щільності інфільтрація залози. Різко знижувалось або повністю припинялось виділення слини, при ураженні кількох залоз з'являлась сухість у порожнині рота, причому гострі явища при цій формі грипозного сіаладеніту зникали протягом тижня, а відновлення функції залози і розсмоктування інфільтрату впродовж періоду спостереження не ставало.

При тяжкому перебігу ГРВІ, грипу на тлі яскраво вираженої гіперемії слизової порожнини рота нерідко з'являлись множинні дрібні міхурцеві висипання, після розкриття яких утворювались болючі яскраво-червоного кольору ерозії, що не мали схильності до злиття. Найчастіше (у 53,4 % випадків) вони розташовували-

ся на м'якому піднебінні, піднебінних дужках, рідше – на слизовій оболонці щік і ясен. Одночасно спостерігали гіперемію слизових оболонок ясен, щік, інших відділів порожнини рота, причому гіперемія слизової оболонки та посилення судинного рисунка зустрічались при грипі частіше, ніж при парагрипі та аденовірусних захворюваннях.

Що стосується тяжкого перебігу ГРВІ, то зернисту енантему – симптом Морозкіна – при цій формі захворювання виявляли порівняно рідко (у 18,7 % обстежених дітей), причому при грипі, спричиненому вірусом типу В. Зернистість на слизовій оболонці порожнини рота і задній стінці глотки, навпаки, частіше зустрічалась при аденовірусній інфекції (у 43,2 % обстежених дітей). Зернистість спостерігали на язичку, піднебінних дужках, язика, задній стінці глотки, що часто змінювалась значною ін'єкцією судин, появою геморагічних плям, супроводжуючись точковими крововиливами, при цьому судинний рисунок СОПР посилювався.

Тяжкий перебіг гострого сіаладеніту (близько 1,3 % хворих цієї групи) супроводжувався різким погіршенням загального стану хворого, значним підвищенням температури тіла, порушенням апетиту, сну. Місцево відмічали ознаки гнійного розплавлення і некрозу слинної залози. В 0,7 % обстежених дітей був перехід гострого серозного сіаладеніту в гнійну форму, в різко набряклих і повнокровних тканинах розміщувались вогнища крововиливів. При цьому в окремих ділянках залози спостерігали їх гнійне розплавлення, утворення мікроабсцесів.

Відомо, що на всіх ділянках порожнини рота, де є підслизовий шар, знаходяться малі слинні залози у вигляді скупчень залозистих клітин. Найбільша їх кількість розміщується в підслизовому шарі губ, м'якого піднебіння, дна порожнини рота, глотки. Ці залози відіграють важливу роль у фізіології порожнини рота, зволожуючи слизову оболонку.

Дослідження екскреторної функції слинних залоз, що полягало у визначенні в'язкості секрету слинних залоз та його кількості, показало її зниження вже при легкій формі ГРВІ, причому слина була прозора, проте в'язка. Підрахунок малих слинних залоз на слизовій оболонці нижньої губи показав, що функціонує $14 \pm 0,3$ малої слинної залози (в контрольній групі – $18 \pm 0,9$).

При формі перебігу ГРВІ середньої тяжкості, що супроводжувався ознаками гострого сіаладеніту середньої тяжкості, виділення слини різко знижувалось, вона була непрозора, в'язка, тягуча, з наявними видимими включеннями. Визначення функціонального стану губних малих слинних залоз показало, що функціонує лише $9 \pm 0,1$ малої слинної залози. При ураженні кількох залоз виділення слини повністю припинялось, з'являлась сухість у порожнині рота. Що стосується тяжкої форми ГРВІ, то тяжкий перебіг гострого сіаладеніту, який його супроводжував, приводив до повного припинення виділення слини, що підтвердилось визначенням функціонального стану губних малих слинних залоз.

Разом з тим встановлено, що при безпосередній участі слинних залоз забезпечується буферна здатність слизової оболонки порожнини рота й у випадку необхідності відбувається швидке відновлення рН се-

редовища ротової порожнини. Буферна здатність слизової оболонки полягає в нейтралізації впливу кислот та лугів і швидким відновленням рН середовища порожнини рота. Відомо, що стабільність рН ротової рідини залежить від рівня функціональних реакцій у порожнині рота і в організмі, які забезпечують її гомеорезис, і є одним із показників рівня неспецифічної резистентності в організмі й у порожнині рота зокрема [7]. Проте рН може змінювати в кислий чи лужний бік при патологічних процесах органів порожнини рота.

З метою виявлення впливу функціональних реакцій в організмі на стан біофізичних параметрів ротової рідини ми провели дослідження за оцінкою довірчого інтервалу коливань рН ротової рідини. Проведені нами дослідження стабільності рН ротової рідини у здорових дітей показали, що середній показник довірчого інтервалу коливань рН склав $0,13 \pm 0,02$ і відповідає нормальному рівню функціональних реакцій організму. Що стосується дітей, хворих на ГРВІ, то при всіх формах тяжкості перебігу захворювання ми спостерігали зниження рівня функціональних реакцій, відповідальних за гомеорезис, яке відповідало тяжкості патологічного процесу. Так, при легкому перебігу ГРВІ показник довірчого інтервалу коливань рН ротової рідини склав $0,19 \pm 0,02$, при перебігу ГРВІ середньої тяжкості та тяжкій формі – $0,23 \pm 0,02$ та $0,27 \pm 0,02$ відповідно.

Отже, дослідження стабільності рН ротової рідини в перші дні захворювання дітей на ГРВІ показало, що довірчий інтервал коливань рН у дітей з легким перебігом захворювання був у 1,46 раза нижчим, ніж у здорових дітей, при перебігу захворювань середньої тяжкості та тяжкій формі – нижчим відповідно в 1,77 та 2,17 раза. Отримані дані змін біофізичних параметрів ротової рідини свідчать про достовірне зниження ($p < 0,03$) рівня функціональних резервів порожнини рота, що відповідають за сталість його середовища.

У динаміці лікування визначення стабільності рН ротової рідини в дітей показало, що середній показник довірчого інтервалу коливань рН ротової рідини знизився на 56,52 %, що свідчить про нормалізацію ряду функціональних адаптаційно-приспосувальних реакцій в організмі хворих дітей. Слід зазначити, що при ГРВІ, очевидно, мають місце порушення ряду функціональних адаптаційно-компенсаторних реакцій в організмі хворої дитини, які підтримують стабільність рН ротової рідини, внаслідок чого порушуються її функції. В результаті проведеного лікування настає поступова нормалізація вказаних функцій, що підтверджується показниками стабільності рН ротової рідини.

Відомо, що слина містить понад 50 ферментів та чинників гемостазу, що відіграють важливу роль в утворенні фібрину та регенерації епітелію при ерозивно-виразкових процесах у порожнині рота. В слині виявлено також захисну ферментоподібну речовину – лізоцим, що володіє бактерицидною дією, бере участь в захисних реакціях організму та процесах регенерації епітелію при пошкодженні слизової оболонки порожнини рота.

Вивчення активності антибактеріального ферменту лізоциму, що міститься в гранулах фагоцитуючих

клітин показало наступне. У дітей з легкою формою перебігу ГРВІ активність лізоциму незначно підвищена, порівняно з контролем (21,3%), і становить 25,4%. Визначення гомеостазу порожнини рота у дітей з ГРВІ у формі середньої тяжкості показало, що активність даного антибактеріального ферменту змішаної слини достовірно вища ($p < 0,01$) і становить 28,7%. Вивчення мікробіоценозу порожнини рота при тяжкій формі ГРВІ показало суттєві зміни в мікроекології СОПР. Активність лізоциму слини, ферменту, що синтезується місцево клітинами моноцитарного ряду, у хворих дітей даної групи нижча (24,1%), порівняно з дітьми із легкою та середньої тяжкості формами ГРВІ відповідного віку. Це, очевидно, пов'язано із застосуванням в комплексному лікуванні цих дітей антибіотикотерапії і може бути наслідком побічної дії проведення хіміотерапії, що призводить до зниження місцевого імунітету ротової порожнини.

Таким чином, наведені результати досліджень свідчать про наявність тісного взаємозв'язку між тяжкістю перебігу ГРВІ та активністю лізоциму змішаної слини, проте навіть підвищення його активності при різних формах тяжкості не може компенсувати порушень антиінфекційних чинників захисту порожнини рота, що виникають при дії вірусних агентів.

ВИСНОВКИ Патологічні процеси, зумовлені респіраторними вірусами, призводять до порушення секреторної функції слинних залоз та зміни фізико-хімічних властивостей їх секрету, які проявляються зменшенням або тимчасовим припиненням виділення слини, що призводять до значних уражень та деструктивних змін тканин порожнини рота при ГРВІ. Встановлені нами кількісні та якісні зміни ротової рідини, зміни активності антибактеріального ферменту лізоциму, порушення кислотно-лужного балансу середовища, пов'язані з послабленням ряду функціональних реакцій в організмі хворої дитини, які підтримують стабільність рН ротової рідини, призводять до зриву адаптаційно-компенсаторних реакцій, що негативно відображається на функціональному стані організму дитини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анатомо-физиологическая характеристика малых слюнных желез слизистой оболочки полости рта / Г. В. Банченко, И. М. Рабинович, Н. В. Терехова, О. Ф. Филоненко. – СПб. : Санкт-Петербургск. гос.мед.ун-т, 1995. – 227 с.
2. Быков В. Л. Функциональная морфология и гистогенез органов полости рта / В. Л. Быков. – СПб., 1995. – 285 с.
3. Быкова И. А. Цитологическая характеристика отпечатков слизистой оболочки полости рта с применением индекса дифференцировки клеток / И. А. Быкова, А. А. Агаджанян, Г. В. Банченко // Лаб. дело. – 1987. – № 1. – С. 33–35.
4. Бухарин О. В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине / О. В. Бухарин, Н. В. Васильев. – Томск, 1974. – 104 с.
5. Гаубеншток Л. М. Количественно-топографическая характеристика малых слюнных желез губ / Л. М. Гаубеншток, В. К. Леонтьев // Стоматология, 1990. – Т. 69, № 6. – С. 28–31.
6. Гемонов В. В. Защитные свойства поверхностных слоев эпителия слизистой оболочки полости рта / В. В. Гемонов, М. А. Могильный // Стоматология. – 1996. – Т. 25, № 3. – С. 4–6.
7. Деньга О. В. Интегральная экспресс-оценка уровня функциональных реакций в полости рта у детей / О. В. Деньга, Э. М. Деньга // Вісник стоматології. – 2003. – № 5. – С. 130–148.
8. Сопоставление механизмов секреции электролитов в поджелудочной и слюнных железах / [Р. М. Кейс, М. Грюнтер, И. Новак и др.] // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта. – М., 1989. – С. 289–302.
9. Лукьянова Е. М. Современные научные основы профилактики лактической педиатрии, задачи и перспективы / Е. М. Лукьянова // Международный. мед. журн. – 2000. – №1. – С. 6–12.
10. Майданник В. Г. Нерациональная антибиотикотерапия и антибиотикорезистентность / В. Г. Майданник // Medicus Amicus. – 2005. – № 5.
11. Ромачева И. Ф. Заболевания и повреждения слюнных желез / И. Ф. Ромачева // М. : Медицина, 1987. – С. 100.
12. Сахаров Ю. К. Гемокоагулирующие и фибринолитические свойства слюны и ткани околоушной слюнной железы в норме и при ее воспалении : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. наук / Ю. К. Сахаров. – Киев, 1979. – 27 с.
13. Соколенко В. Н. Роль полипептидов слюнной железы в регуляции свободнорадикального окисления, физиологической антиоксидантной системы и гемостаза у животных : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. наук / В. Н. Соколенко. – Симферополь, 1994. – 26 с.
14. Стефани Д. В. Иммунология и иммунопатология детского возраста / Д. В. Стефани, Ю. Е. Вельтищев. – М. : Медицина, 1996. – 384 с.
15. Слюнные железы. Биохимия, физиология, клинические аспекты / Л. М. Тарасенко, Г. А. Суханова, В. П. Мищенко, К. С. Непорада. – Томск : издательство "НТЛ", 2002. – 124 с.
16. Чашечкин Ю. Д. Природа формирования структур в неоднородных жидкостях // Морфология биологических жидкостей в диагностике и контроле эффективности лечения : сб. науч. тр. / Ю. Д. Чашечкин. – М., 2001. – С. 5–7.
17. Шабалин В. Н. Морфология биологических жидкостей в клинической лабораторной диагностике / В. Н. Шабалин, С. Н. Шатохина // Клини. лабораторная диагностика. – 2002. – № 3. – С. 25–32.
18. Pathobiology of salivary glands. IV. Histogenetic concepts and cycling cells in human parotis and submandibular glands cultured in floating collagen gels / I. Dardik, A. M. Dardik, A. J. MacKay [et al.] // Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol. – 1993. – Vol.76, № 3. – P. 307–318.
19. Hill M.W. The influence of aging on skin and oral mucosa / M.W. Hill // Gerontology. – 1984. – Vol.3. – P. 35–45.

Отримано 20.11.12

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.39 / 333 – 092.19.

©С. М. Геряк, М. М. Жиліяєв

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

ОСОБЛИВОСТІ ПРОДУКЦІЇ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ ПРИ СВОЄЧАСНИХ ТА УСКЛАДНЕНИХ (АНТЕНАТАЛЬНА ЗАГИБЕЛЬ ПЛОДА) ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ

ОСОБЛИВОСТІ ПРОДУКЦІЇ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ ПРИ СВОЄЧАСНИХ ТА УСКЛАДНЕНИХ (АНТЕНАТАЛЬНА ЗАГИБЕЛЬ ПЛОДА) ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ – Антенатальна загибель плода перед передчасними пологами викликає суттєве підвищення прозапальних та пригнічення протизапальних інтерлейкінів.

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ ПРИ СВОЕВРЕМЕННЫХ И ОСЛОЖНЕННЫХ (АНТЕНАТАЛЬНАЯ ГИБЕЛЬ ПЛОДА) ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ – Антенатальная гибель плода перед преждевременными родами вызывает достоверное повышение провоспалительных и снижение противовоспалительных интерлейкинов.

PECULIARITIES OF PRODUCTION OF INTERLEUKINES AT TERM AND COMPLICATED (ANTENATAL MORTALITY OF FETUS) ADVANCED LABOUR – Antenatal mortality of fetus before advanced labour causes the increase of proinflammatory and reduction of anti-inflammatory interleukines.

Ключові слова: своєчасні та передчасні пологи, продукція інтерлейкінів, антенатальна загибель плода.

Ключевые слова: своевременные и преждевременные роды, продукция интерлейкинов, антенатальная гибель плода.

Key words: term and advanced labour, production of interleukines, antenatal mortality of fetus.

ВСТУП Невиношування вагітності залишається однією із найактуальніших проблем сучасного акушерства і педіатрії через високу антенатальну смертність плода та захворюваність новонароджених дітей [1, 2]. Серед етіологічних факторів превалюють інфекційні, що проникають в організм вагітної, викликають порушення всіх захисних систем, загибель внутрішньоутробного плода, розрив плодових оболонок та виникнення передчасних пологів [3]. Як реагує цитокінова система на ці види патології є недостатньо вивчено [4].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Було обстежено 70 жінок, яких поділили на 4 групи. У першу групу було вклю-

чено 10 практично здорових невагітних жінок; у другу групу – 20 вагітних із своєчасними пологами (новонароджені живі й здорові); в третю групу – 20 вагітних, які народили під час передчасних пологів живих і здорових дітей; в четверту групу – 20 вагітних, які народили під час передчасних пологів 20 антенатальних плодів, які загинули (патологоанатомічно було встановлено внутрішньоутробне інфікування). Визначення концентрації інтерлейкінів (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α) в сироватці крові виконували на імунноферментному аналізаторі (ІФА): STAT FAX 303 PLUS (USA) за допомогою наборів реактивів акціонерного товариства ЗАО “Вектор – БЕСТ”, які були виготовлені в Новосибірську (Росія) і тест-системою для кількісного визначення фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), розробленою товариством “Укрмед-Дон”, д.м.н., проф. О. С. Прилуцьким (ТУ У21.1 – 35204704 – 001: 2012 з Міжнародним сертифікатом – ISO S001 I ISO 13485).

Отримані результати оброблено за допомогою використання електронної таблиці “EXCEL” та методів аналітичної варіаційної статистики. Для оцінки достовірності різниць між середніми величинами розраховували t-критерій Стьюдента–Фішера. Різницю вважали достовірною при значенні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Концентрацію інтерлейкінів у сироватці крові (пг/мл) у невагітних жінок, вагітних із своєчасними (живі діти) і передчасними (живі діти або мертві плоди) пологами представлено в таблиці.

Із цієї таблиці видно, що в сироватці крові у невагітних жінок концентрація всіх прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-2: $1,4 \pm 0,1$; ІЛ-6: $3,3 \pm 0,6$; ФНП- α : $2,5 \pm 0,2$) та протизапальних (ІЛ-4: $0,6 \pm 0,1$; ІЛ-10: $3,4 \pm 0,5$) значно ($p < 0,01$) нижча, ніж у вагітних другої групи з своєчасними (ІЛ-2: $4,6 \pm 1,1$; ІЛ-6: $34,7 \pm 8,5$; ФНП- α : $4,8 \pm 0,9$;

Таблиця. Концентрація інтерлейкінів у сироватці крові (пг/мл) у невагітних жінок (1), вагітних із своєчасними (2) і передчасними пологами (3,4)

Досліджувана група	Концентрація інтерлейкіну в сироватці крові				
	ІЛ-2	ІЛ-6	ФНП- α	ІЛ-4	ІЛ-10
1. Невагітні жінки (n=10)	$1,4 \pm 0,1$ 1, 2**	$3,3 \pm 0,6$ 1, 2**	$2,5 \pm 0,2$ 1, 2**	$0,6 \pm 0,1$ 1, 2**	$3,4 \pm 0,5$ 1, 2**
2. Своєчасні пологи (n=20)	$4,6 \pm 1,1$ 2, 3*; 2, 4**	$34,7 \pm 8,5$ 2, 3*; 2, 4**	$4,8 \pm 0,9$ 2, 3*; 2, 4**	$2,4 \pm 0,3$ 2, 3**; 2, 4**	$20,4 \pm 2,4$ 2, 3; 2, 4**
3. Передчасні пологи (n=20) (живі діти)	$5,9 \pm 1,3$ 1, 3**	$39,8 \pm 3,2$ 1, 3**	$5,4 \pm 0,7$ 1, 3**	$3,4 \pm 0,3$ 1, 3**	$18,8 \pm 1,7$ 1, 3**
4. Передчасні пологи (n=20) (мертві плоди)	$7,7 \pm 1,0$ 1, 4**; 3, 4**	$46,9 \pm 5,1$ 1, 4**; 3, 4**	$6,1 \pm 0,5$ 1, 4**; 3, 4**	$3,0 \pm 0,4$ 1, 4**; 3, 4*	$15,5 \pm 1,8$ 1, 4**; 3, 4**

Примітки: 1. * – достовірність різниць між групами: 2 та 3, 2 та 4; 3 та 4; $p < 0,05$;

2. ** – достовірність різниць між 1 та 2, 1 та 3, 1 та 4 групами; $p < 0,01$.

ІЛ-4: $2,4 \pm 0,3$; ІЛ-10: $20,4 \pm 2,4$) та передчасними пологами третьої групи (живі діти) (ІЛ-2: $5,9 \pm 1,3$; ІЛ-6: $39,8 \pm 3,2$; ФНП- α : $5,4 \pm 0,7$; ІЛ-4: $3,4 \pm 0,3$; ІЛ-10: $18,8 \pm 1,7$) та передчасними пологами четвертої групи, де народились мертві плоди (ІЛ-2: $7,7 \pm 1,0$; ІЛ-6: $46,9 \pm 5,1$; ФНП- α : $6,1 \pm 0,5$; ІЛ-4: $3,0 \pm 0,4$; ІЛ-10: $15,5 \pm 1,8$).

Достовірність різниць між показниками інтерлейкінів при своєчасних (ІЛ-2: $4,6 \pm 1,1$; ІЛ-6: $34,7 \pm 8,5$) та передчасних пологах при народженні живих дітей (ІЛ-2: $5,9 \pm 1,3$; ІЛ-6: $39,8 \pm 3,2$) дещо знижується (з $p < 0,01$ до $< 0,05$), а концентрація ФНП- α ($4,8 \pm 0,9$ та $5,4 \pm 0,7$) та ІЛ-10 ($20,4 \pm 2,4$ та $18,8 \pm 1,7$) статистично не відрізняються.

Аntenатальна загибель інфікованих плодів перед передчасними пологами викликає достовірне ($p < 0,01$) підвищення в сироватці крові концентрації прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-2: $7,7 \pm 1,0$; ІЛ-6: $46,9 \pm 5,1$; ФНП- α : $6,1 \pm 0,5$) порівняно з своєчасними (ІЛ-2: $4,6 \pm 1,1$; ІЛ-6: $34,7 \pm 8,5$; ФНП- α : $4,8 \pm 0,9$) та передчасними пологами, коли народились живі діти (ІЛ-2: $5,9 \pm 1,3$; ІЛ-6: $39,8 \pm 3,2$; ФНП- α : $5,4 \pm 0,7$). Крім цього, цей вид патології сприяє значному зниженню рівня протизапальних інтерлейкінів ІЛ-4 з $3,4 \pm 0,3$ до $3,0 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) та ІЛ-10 із

$18,8 \pm 1,7$ до $15,5 \pm 1,8$ ($p < 0,01$) при передчасних пологах, коли народились мертві плоди.

ВИСНОВОК Antenатальна загибель плода перед передчасними пологами викликає суттєве підвищення прозапальних та пригнічення протизапальних інтерлейкінів.

Перспективи подальших досліджень дозволять розробити метод діагностики внутрішньоутробного інфікування та антенатальної загибелі плода.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гойда Н. Г. Актуальні проблеми охорони материнства та дитинства на етапі реформування медичної галузі в Україні / Н. Г. Гойда // Нова медицина. – 2002. – № 2. – С. 18–20.
2. Жилка Н. О. Стан репродуктивного здоров'я в Україні: медико-демографічний огляд / Н. О. Жилка, Т. К. Іркіна, В. А. Степаненко. – К. : Інститут економіки НАН України, 2001. – 68 с.
3. Кривчик Г. В. Диагностика и прогнозирование внутриутробной инфекции : современные возможности и перспективы / Г. В. Кривчик // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. – С. 10–12.
4. Нікітін Є. В. Роль цитокінів у патогенезі інфекційних захворювань / Є. В. Нікітін, Т. В. Чабан, С. К. Сервецький // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 1. – С. 51–57.

Отримано 30.01.13

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 617-001.17-085:591.477:599.731.1

©А. В. Цимбалюк, Н. В. Гуда, С. Б. Крамар

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

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ОПІКОВИХ РАНАХ III–IV СТУПЕНІВ ПРИ МІСЦЕВОМУ ВИКОРИСТАННІ ПОДРІБНЕНОГО СУБСТРАТУ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО КСЕНОДЕРМОІМПЛАНТАТУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ОПІКОВИХ РАНАХ III–IV СТУПЕНІВ ПРИ МІСЦЕВОМУ ВИКОРИСТАННІ ПОДРІБНЕНОГО СУБСТРАТУ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО КСЕНОДЕРМОІМПЛАНТАТУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ – В експерименті на морських свинках доведено доцільність місцевого використання подрібненого субстрату ліофілизованого ксенодермоімплантату для лікування опікових ран III–IV ступенів. Гістологічно встановлено, що застосування подрібненого субстрату ксеношкіри забезпечує адсорбцію токсинів з опікової рани, стимулює процеси регенерації та формує умови для проведення аутодермопластики.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОЖОГОВЫХ РАНАХ III–IV СТЕПЕНЕЙ ПРИ МЕСТНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИЗМЕЛЬЧЕННОГО СУБСТРАТА ЛИОФИЗИРОВАННОГО КСЕНОДЕРМОИМПЛАНТАТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ – В эксперименте на морских свинках доказана целесообразность местного использования измельченного субстрата лиофилизованого ксенодермоимплантата для лечения ожоговых ран III–IV степеней. Применение измельченного ксенодермоимплантата обеспечивает адсорбцию токсинов из ожоговых ран, более эффективную эпителизацию, формирует условия для последующей аутодермопластики.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN BURN INJURIES OF III-IV STAGES AT LOCAL APPLICATION OF MORSSELIZED SUBSTRATE OF LIOPHILIZED XENOGRAFT IN THE EXPERIMENT – expediency of local application of morselized substrate of liophilized xenograft for treatment of III–IV stage burn wounds was proved on guinea pigs. Histologically it was established that applying of morselized substrate provides the adsorption of toxins from burn wounds, stimulates regeneration processes and forms conditions for the autografting.

Ключові слова: опіки, подрібнений субстрат ксеношкіри, морфологічний стан рани.

Ключевые слова: ожоги, измельченный субстрат ксенокожи, морфологическое состояние раны.

Key words: burns, diminished in size xenograft substrate, morphological state of the wound.

ВСТУП Традиційним стандартом місцевого лікування ран у хворих з опіками залишається використання марлевих пов'язок з багатокомпонентними мазями на водорозчинній основі й розчинами антисептиків [1]. Разом із тим, усе ширше застосовують біологічне і синтетичне покриття ран [2].

Для лікування опікових хворих в Україні, як тимчасове біологічне покриття, широко використовують ліофілизовані ксенодермоімплантати [3]. Клінічний досвід показав їх високу ефективність при поверхневих, а також свіжих неінфікованих глибоких опіках [4]. Разом з цим, використання ліофілизованого ксенодермоімплантату (ЛК) для місцевого лікування ран після ранньої некретомії, при наявності інфікованих ран із значними серозно-гнійними виділеннями не таке ефективне [5, 6].

Тому пошук нових препаратів та заміників шкіри для місцевого лікування опікових ран є актуальним і необхідним.

Дослідження фізико-хімічних, біохімічних та біофізичних властивостей подрібненого субстрату із ліофілизованого ксенодермоімплантату (ПСЛК) характеризують його як новий високоефективний препарат з високим сорбційно-антитоксичним, пластичним, метаболічним і окисно-відновним потенціалом [7–9], і доводять можливість його використання для розробки нових методичних схем місцевого лікування опікових ран.

Метою роботи стало Встановити морфологічний стан опікових ран III–IV ступенів при використанні подрібненого субстрату ліофілизованого ксенодермоімплантату в експерименті.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Опікову травму відтворювали під внутрішньом'язовим каліпсоловим наркозом на лабораторних тваринах – морських свинках-самцях, шляхом спрямування водяної пари при температурі 96–97 °С на епільовану поверхню шкіри спинки тварини впродовж 60 с. Площа ділянок ураження становила 18–20 % поверхні тіла. Об'єктом дослідження були опікова рана, її центральна та крайова ділянки. Для вивчення морфологічних змін у динаміці опікового ураження під каліпсоловим наркозом (0,03 г/кг внутрішньом'язово) проводили забір біоптатів рани на 7; 14 і 21 доби. Ці терміни відповідають стадіям опікової хвороби: рання і пізня токсемії та септикотоксемія. Гістологічні дослідження проведено за загальноприйнятими методами.

Піддослідних тварин було поділено на 3 групи по 18 особин у кожній: до першої групи належали тварини, яким на рани накладали антисептики та мазеві пов'язки (контроль); до другої групи – тварини з опіковою травмою, яким після некретомії рани покривали клаптями ліофілизованого ксенодермоімплантату (ЛК), а до третьої групи увійшли тварини, яким після некретомії опікову рану покривали подрібненим субстратом ліофілизованого ксенодермоімплантату (ПСЛК).

Перед взяттям матеріалу на дослідження оглядали опікову поверхню, визначали стан опікового струпу, встановлювали наявність чи відсутність гнійних виділень у рані. Після проведення некретомії та застосуванні ПСЛК для місцевого лікування ран звертали увагу на запальні прояви в рані, наявність серозно-гнійних виділень, появу грануляцій, перифокальне запалення. Оцінювали загальний стан, масу тіла та летальність морських свинок.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені експериментальні дослідження встановили суттєві відмінності динаміки ранового процесу в усіх трьох групах лабораторних тварин. Так, у тварин першої групи з опіками шкіри III–IV ступенів спостерігали коагуляційний некроз епідермісу, дерми та її придатків. Гістологічно на 7 добу дослідження встановлено глибокий некроз дерми, який проявлявся руйнацією сполучної тканини, пошкодженням мікросудин, значними крововиливами, набряком, лейкоцитарною інфільтрацією з одночасною деструкцією фібробластів, фіброцитів, адвентиційних клітин. На 14 добу в тварин цієї групи у ділянці опіку формувалася сухий щільний струп, під яким виявлялися значні за площею ділянки нагноєння. Для молодшої грануляційної тканини характерні незначна товщина, збідненість клітинами фібробластичного ряду, лейкоцитами, погано розвинені кровоносні судини, сповільнений розвиток крайової епітелізації. Подібний гістологічний стан рани відмічали на 21 добу дослідження.

У другій групі піддослідних тварин на ділянках, де були серозно-гнійні виділення, на 7–14 доби спостерігали відшарування клаптів ксеноскіри. Інфікування окремих ділянок рани поширювалося на сусідні, що змушувало проводити щоденні перев'язки з антисептиками, або заміною ЛК. У місцях, де під ЛК не було серозно-гнійних виділень, у цей період спостерігали відшарування клаптів ксеноскіри лише по периферії, а при мікроскопічному аналізі матеріалу з парацентральної зони опікової рани відмічали ознаки ексудативного компонента запалення та альтеративних змін волокнистих структур усіх шарів дерми з формуванням широкого демаркаційного валу із значним вмістом нейтрофілів і макрофагів. У даних ділянках рани відмічали формування епітеліальних тяжів із збереженням придатків шкіри та утворенням острівців епітелію.

При видаленні клаптів ксенодермотрансплантатів на 21 добу серозно-гнійні виділення залишалися по краях рани, відмічали зменшення розмірів ран у середньому на 22 % за рахунок крайової та острівцевої епітелізації.

У тварин третьої групи, яким після нанесення опіку і наступної нефректомії на рани наносили ПСЛК, вже через 2–3 перев'язки спостерігали зменшення виділень з ран. Помітно інтенсивніше, ніж у тварин попередніх груп, проходило формування демаркаційного валу з великим вмістом щільно розташованих гранулоцитів, макрофагів та лімфоцитів. До проліферативних процесів у рані активно залучались камбіальні клітини епітелію і фібробласти. Характерно, що ділянки крайової епітелізації у тварин третьої групи за площею помітно переважали над аналогічними у тварин перших двох груп, причому в тварин дослідної групи розвиток грануляції з малодиференційованих клітин гісто- і гематогенного походження також був виразнішим.

На 14 добу проведеного експерименту рани були чисті, без серозно-гнійних виділень, готові до проведення аутодермопластики. Вже в цей термін дослідження встановлено зменшення площі ран у середньому на 28 % за рахунок крайової та острівцевої епітелізації.

Слід зазначити, що в клінічному відношенні адсорбційна та пов'язана з нею антитоксична здатність

подрібненого субстрату ксеноскіри має особливо важливе значення. Так, нанесений на рану подрібнений субстрат активно здійснює адсорбцію токсинів, що сприяє інтенсивнішій їх елімінації з плазми крові, а це, у свою чергу, покращує перебіг опікової хвороби.

Застосований новий технологічний підхід для корекції термічних травм полягає в тому, що накладений на рану ПСЛК індукує в організмі значний спектр біофізичних ефектів. Позитивним результатом проведеного дослідження слід вважати можливість оптимізації процесу епітелізації опікової рани за рахунок високих сорбційних властивостей подрібненого ксенодермоімплантату.

Проведені в динаміці гістологічні дослідження при використанні ПСЛК для місцевого лікування опікових ран встановили, що вже в ранні терміни після нанесення їх на ранову поверхню спостерігають значне зменшення серозно-гнійних виділень з рани, активну регенерацію, що проявляється формуванням грануляційної тканини за рахунок активації фібробластів і оновленням судин мікроциркуляторного русла. В крайовій зоні відбувається активація мітотичного поділу епідермоцитів із наростанням пласти на сформовану грануляційну тканину з формуванням багатшарового епітелію.

Порівняльні гістологічні дослідження показали, що використання ПСЛК для місцевого лікування опікових ран, на відміну від традиційних методів лікування, позитивно впливає на процес мікроциркуляції і тромбоутворення в некробіотичній зоні опікової рани. При цьому зменшується або попереджується повторне поглиблення ран, спостерігають значне відновлення життєздатності морфологічних структур некробіотичної зони як по площі, так і по глибині опікової рани, локалізується патологічний процес, попереджується його прогресування, створюються умови для повноцінної регенерації, що в кінцевому результаті прискорює епітелізацію рани.

ВИСНОВКИ 1. Застосування подрібненого субстрату ліофілізованого ксенодермоімплантату для лікування опікових ран III–IV ступенів в експерименті, забезпечує адсорбцію токсинів з опікової рани, стимулює регенерацію, що покращує формування грануляційної тканини за рахунок активації фібробластів і оновлення судин мікроциркуляторного русла, а також формує умови для наступної аутодермопластики.

2. Використання подрібненого субстрату ліофілізованого ксенодермоімплантату при інфікованих ранах з вираженими серозно-гнійними виділеннями призводить до активної адсорбції токсинів з опікової рани та їх інактивації, що сприяє кращому перебігу епітелізації та скорочує терміни загоєння рани.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Местное медикаментозное лечение ожоговых ран: проблемы и перспективы / А. А. Алексеев, М. Г. Крутиков, А. Э. Бобровников [и др.] // Актуальные проблемы термической травмы. – СПб., 2009. – С. 236–237.
2. Бигуняк В. В. Використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів у комбустіології / В. В. Бигуняк, М. Ю. Повстяний, Н. В. Гуда // Методичні рекомендації. – 2003. – 21 с.
3. Бигуняк В. В. Применение криолиофилизированной ксеногенной кожи в лечебных учреждениях Украины / В. В. Бигуняк, Н. В. Гуда, А. В. Цимбалюк // II съезд ассоциации вра-

чей экстренной медицинской помощи, посвященный десятилетию службы экстренной медицинской помощи республики Узбекистан, 21–22 октября 2011 г. : тезисы докл. – Ташкент, 2011. – С. 49–50.

4. Гуда Н. В. Використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів для лікування дермальних опіків у потерпілих похилого і старечого віку / Н. В. Гуда, А. В. Бігуняк // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 3. – С. 47–52.

5. Алексеев А. А. Применение биологической повязки “Ксенодерм” для лечения ожоговых ран / А. А. Алексеев, Ю. И. Тюриков, С. В. Попов // Комбустиология. – 2007. – № 32. – С. 34–37.

6. Бігуняк В. В. Використання подрібненого субстрату кріо-консервованої ксеношкіри в лікуванні хворих із рановим процесом / В. В. Бігуняк, Н. В. Гуда, А. В. Бігуняк : матеріали наукового конгресу 22 з’їзду хірургів України, 2–5 червня

2010 р. : матеріали конгресу. – Вінниця, 2010. – Т. 1. – С. 128–129.

7. Гуда Н. В. Вміст амінокислот та мікроелементів кріоліофілізованої ксеношкіри як показник її біологічної активності / Н. В. Гуда, А. В. Цимбалюк // Медична хімія. – 2012. – № 1 (50). – С. 70–73.

8. Цимбалюк А. В. Антитоксичний феномен кріоліофілізованого ксенодермального субстрату / А. В. Цимбалюк, Н. В. Гуда // Медична хімія. – 2012. – № 2. – С. 64–67.

9. Дем’яненко В. В. До реалізації фотоннокристалічних процесів у біомедичних технологіях / В. В. Дем’яненко, І. М. Кліщ, А. В. Бігуняк // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : III науково-практична конференція, 1–2 жовтня 2009 р. : матеріали конференції. – Тернопіль, 2009. – С.113–114.

Отримано 05.02.13

УДК 617.57/58-005.4-092.4:57.083:612.397:616-089.843

©Д. Б. Домбровський¹, Р. В. Салютін², В. А. Шаблій², К. М. Запольська³, М. Ф. Соколов²Буковинська обласна клінічна лікарня¹Координаційний центр трансплантації органів, клітин і тканин МОЗ України²ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України"³

ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕСІВ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ІШЕМІЇ КІНЦІВОК В ЕКСПЕРИМЕНТІ

ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕСІВ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ІШЕМІЇ КІНЦІВОК В ЕКСПЕРИМЕНТІ – Жирову тканину останнім часом дослідники розглядають як доступне джерело аутологічних стовбурових клітин. Все більше з'являється повідомлень про застосування цих клітин при різних клінічних ситуаціях. Проведено експериментальні дослідження на щурах із моделюванням ішемії кінцівки. Дослідним тваринам в ішемізовану кінцівку вводили стромально-васкулярну фракцію жирової тканини. Проведено імуногістохімічні дослідження (визначення експресії антитіл до фактора Віллебранда, колагену IV типу та виментину) процесів, що відбуваються в ішемізованому органі після виконання трансплантації стромально-васкулярної фракції жирової тканини, що містить мультипотентні стромальні клітини. Дані результати дозволяють визначити перспективність подальшої розробки даного напрямку досліджень.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕССОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ ИШЕМИИ КОНЕЧНОСТЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ – Жировую ткань в последнее время исследователи рассматривают как доступный источник аутологических стволовых клеток. Все больше появляется сообщений об использовании этих клеток при разных клинических ситуациях. Проведены экспериментальные исследования на крысах с моделированием ишемии конечности. Исследуемым животным в ишемизированную конечность вводилась стромально-сосудистая фракция жировой ткани. Проведены иммуногистохимические исследования (определение экспрессии антител к фактору Виллебранда, коллагена IV типа и виментина) процессов, которые происходят в ишемизированном органе после выполнения клеточной трансплантации. Данные результаты позволяют определить перспективность последующей разработки данного направления исследований.

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF PROCESSES AFTER STROMAL CELLS TRANSPLANTATION OF FAT TISSUE AT ISCHEMIA OF EXTREMITIES IN THE EXPERIMENT – Fat tissue is lately examined by researchers, as an accessible source of autological of stem cells. Many reports appears about the use of these cells at different clinical situations. Experimental researches are conducted on rats with the design of ischemia of extremity. In ischemic extremity stromal-vascular fraction of fat tissue was entered in experimental animals. There were conducted the immunohistochemical researches (determination of expression of antibodies to the factor of Villebrand, collagen IV type and vimentin) of processes which take place in an ischemic organ after implementation of cellular transplantation. These results allow to define perspective of subsequent development of this direction of researches.

Ключові слова: ішемія, ангиогенез, стовбурові клітини, аутоліпотрансплантація.

Ключевые слова: ишемия, ангиогенез, стволовые клетки, аутолипотрансплантация.

Key words: ischemia, angiogenesis, stem cells, autolipotransplantation.

ВСТУП Клітинна і генно-клітинна терапія є одним з найпріоритетніших і багатобічючих напрямів у сучасній медицині. Її проводять з використанням як ауто-

логічних (власних), так і гетерологічних (отриманих від донора) клітин [1–3]. Трансплантацію аутологічних клітин все ширше застосовують для відновлення тканин після видалення ракових утворень, заміщення кісткових і хрящових дефектів, відновлення шкірного покриву після опіків, функціонального відновлення пошкоджень тканин серця і мозку, викликаних інфарктами, інсультами і дегенеративними захворюваннями, а також для лікування критичної ішемії нижніх кінцівок, відновлення функцій печінки і стимуляції кровотоку [4–6].

Хоча терапевтичний ефект було продемонстровано для цих типів клітин, складність їх отримання в достатній кількості, неможливість рутинного використання ембріональних стовбурових клітин з етичних причин, наявність серйозних побічних ефектів (порушень ритму серця) при використанні скелетних міобластів, а також болючість процедури отримання клітин в пацієнтів у випадку скелетних міобластів і мезенхімальних клітин кісткового мозку, приводять до необхідності пошуку інших джерел мультипотентних/стовбурових клітин.

Кілька років тому було виявлено, що в жировій тканині людини сконцентрована популяція клітин, що несуть антиген CD34-115 – мембранний глікофосфопротейін, який вперше було ідентифіковано на гематопоетичних клітинах і мультипотентних клітинах, що відносяться до них [7–10]. Перевагами стромальних клітин жирової тканини для використання у терапевтичних цілях є відносна легкість їх виділення з тканини і можливість отримання в достатньо великій кількості [11, 12].

Метою роботи стало з допомогою імуногістохімічних методів на експериментальній моделі ішемії кінцівки дослідити процеси, що відбуваються після трансплантації стромальних клітин жирової тканини.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Всі операційні втручання на 50 щурах проводили під кетаміновим наркозом. Середня маса тварин складала (374,23±7,56) г, вік – (6±1,2) місяця, щури знаходились при кімнатній температурі на звичайному лабораторному раціоні. Тварин було поділено на дві групи: перша група – тварини, у яких було змодельовано ішемію кінцівки, друга група – тварини, яким на тлі ішемії кінцівки було введено васкулярно-стромальну фракцію жирової тканини. Всі операційні втручання проводили на базі експериментального відділу Національного інституту хірургії та трансплантології АМН України. При проведенні досліджень зберігались всі умови асептики та антисептики. Моделювання ішемії тканини кінцівки у щура проводили методом Т. А. Князевої [14], за даними авторів, ішемічні прояви виражені вже на 2–3 добу після моделювання.

Для отримання стромально-васкулярної фракції, збагаченої мультипотентними стромальними клітинами, жирову тканину щура, яку було отримано з передньої черевної стінки, – передчеревний жир, після значного подрібнення обробляли колагеназою (фрагменти жирової тканини інкубували у 0,075 % розчині колагенази I типу протягом 30 хв), потім отриману суміш розводили трічі фосфатним буфером Дульбеко й інтенсивно струшували протягом 2–3 хв. Після центрифугування (10 хв при 2500 об./хв) жирове кільце і супернатант видаляли, а осад, що містив мультипотентні клітини строми, судин, лейкоцити, еритроцити, ресуспендували в фізіологічній розчині, після чого дану суміш вводили в ішемізовані кінцівки. Стромально-васкулярну фракцію жирової тканини вводили в ішемізовані кінцівки на 3 добу після моделювання ішемії підфасціально тонкою смужкою на медіальній поверхні стегна. У всіх дослідних та контрольних групах тварин після закінчення терміну дослідження було взято м'язову тканину медіальної та латеральної поверхонь стегна для проведення експерименту на 3, 5, 7, 14, 21 та 25 доби після моделювання ішемії на кінцівці, після чого було застосовано імуногістохімічні (визначення експресії віментину, колагену IV типу та фактора Віллебранда) методи дослідження отриманої м'язової тканини.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Імуногістохімічні параметри віментину, колагену IV типу і фактора Віллебранда у першій групі тварин були виражені нерівномірно і змінювалися в динаміці ішемії.

Так, експресія віментину була найбільшою на 7–14 добу від моменту моделювання ішемії у міжм'язових волокнах, що оточують судинні пучки, а також в мембранах стінки судин венозного і артеріального типів (рис. 1).

Виявлено вогнища фрагментації мезенхімальних структур на тлі дистрофії і деструкції міопласту, що зменшувалися і зникали до 20–25 доби після моделювання ішемії (рис. 2).

При цьому експресія колагену IV типу найбільш виражена в стінці артеріальних судин при їх повно-

кров'ї на 7–14 добу ішемії і вогнища в розволоненій стінці венул (рис. 3).

Фактор Віллебранда експресувався в ендотеліальних структурах судин (рис. 4). Особливо виражена реакція в повнокровних судинах, в ендомізії, перимізії на 2 і 7 доби ішемії.

Отже, внаслідок моделювання ішемії спостерігали виражені зміни на 2–10 добу, що характеризуються розладом кровообігу в судинах, особливо венозного типу, деструкцією і дистрофією м'язових волокон, які зменшуються на 20–25 добу, проте з'являється фіброзування і склероз стінки судин в перимізії як показник регенерації.

При дослідженні м'язів ішемізованої кінцівки тварин другої групи вже на 14 добу в ділянках перимізії в мезенхімальних структурах спостерігають наявність новоутворених капілярів і судинних тяжів, при цьому імуногістохімічно виражена експресія фактора Віллебранда в ендотеліальних клітинах (рис. 5), що вказує на активний ангиогенез на 14 добу і подальший термін.

На 14–21 добу виявлені вогнища ангиогенезу і регенерації з розташованими в сполучнотканинних і фіброзних вогнищах, множинними дрібними судинами, які зустрічаються постійно у всіх спостереженнях.

При проведенні імуногістохімічної реакції слабо позитивну експресію віментину (рис. 6) визначали в мезенхімальних структурах.

Виразу імуногістохімічну реакцію на колаген IV типу з 14, особливо з 21 доби спостерігали в потовщеній базальній мембрані судин, що розташовані в перимізії, особливо артеріального типу. У вогнищах перимізії ніжно-волокнисті структури базальних мембран (рис. 7).

Новоутворені капілярні структури було виявлено зрідка на 7 добу, систематично на 14 добу в ендоперимізіальних структурах, судини повнокровні або з одиничними еритроцитами, тобто в них здійснюється кровотік.

Отже, введення васкулярно-стромальної фракції ліпідної тканини, що містить мультипотентні клітини, на тлі ішемії виявила постійну структурну стимуляцію

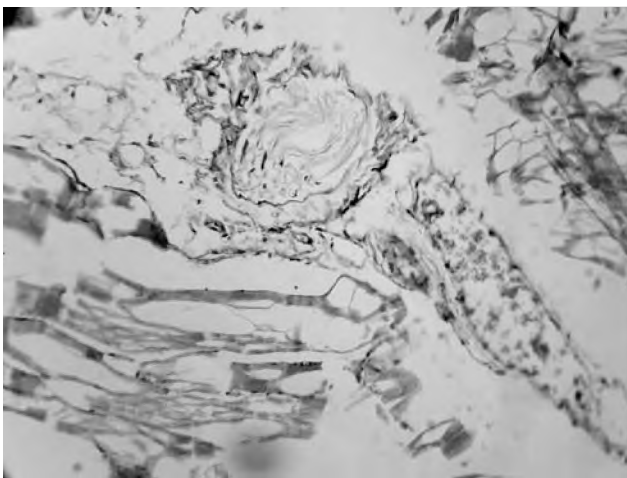


Рис. 1. Перша група. Сьома доба ішемії. Експресія віментину в перимізії довкола судин. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії віментину з дофарбовуванням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, об. 20.

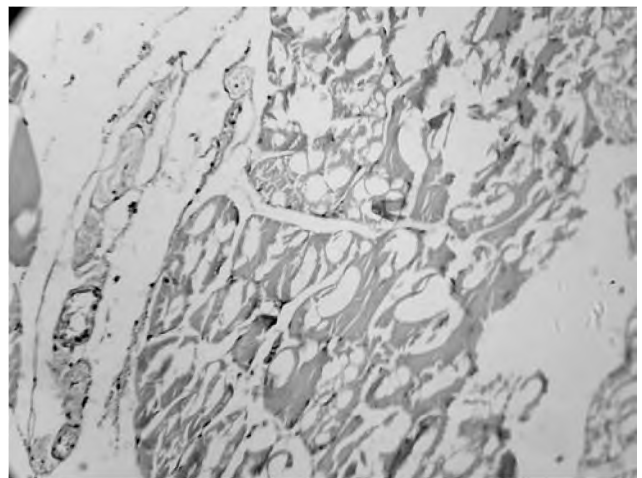


Рис. 2. Друга група. Двадцять п'ята доба. Експресія віментину в перимізії довкола судин. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії віментину з дофарбовуванням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, об. 20.

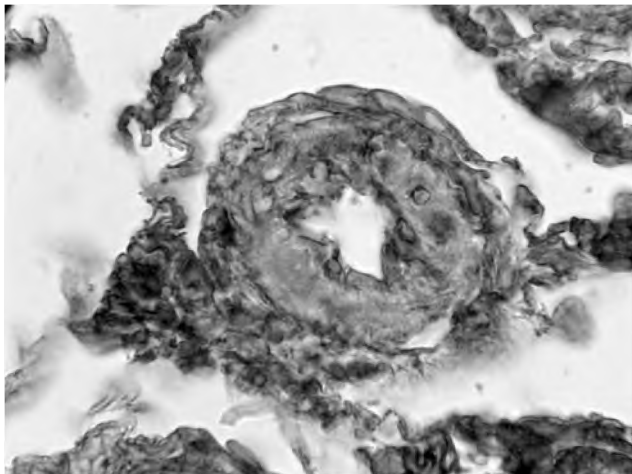


Рис. 3. Перша група. Десята доба ішемії. Експресія колагену IV типу в стінці артеріальної і венозної судини, в якій спостерігають повнокров'я і стази еритроцитів. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії колагену IV типу з дофарбуванням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, об. 40.

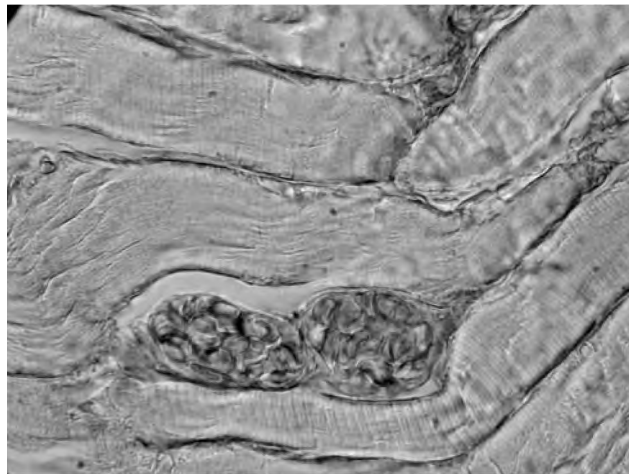


Рис. 4. Друга група. Друга доба ішемії. Експресія фактора Віллебранда на 2 добу ішемії на тлі повнокров'я капілярів і судин венозного типу, стази еритроцитів. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії фактора Віллебранда з дофарбуванням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, об. 40.

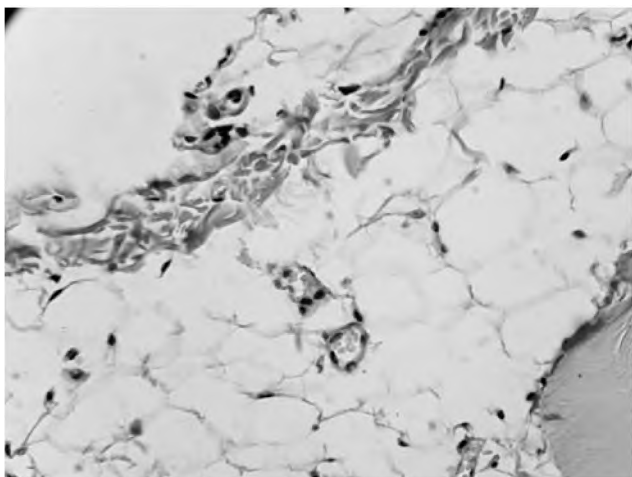


Рис. 5. Чотирнадцята доба. Експресія фактора Віллебранда в ендотелії новоутворених капілярів і судинних тяжів. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії фактора Віллебранда з дофарбуванням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, об. 40.

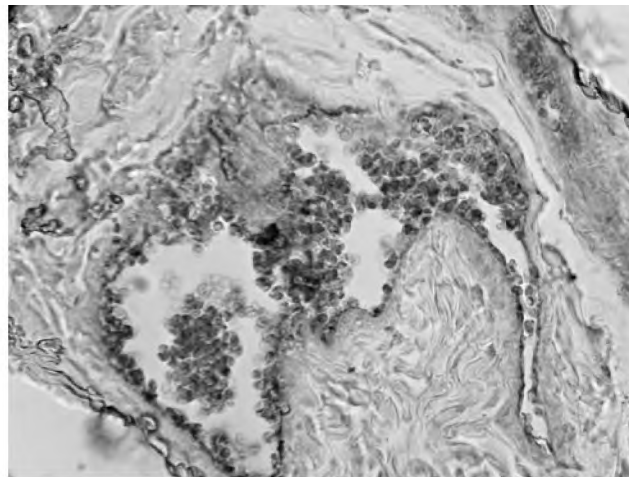


Рис. 6. Чотирнадцята доба. Слабо виражена експресія віментину в мезенхімальних структурах (а), довкола судин (б) в перимізії. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії віментину з дофарбуванням метиленовим зеленим. Мікрофотографія: а) ок. 10, об. 40; б) ок. 10, об. 10.

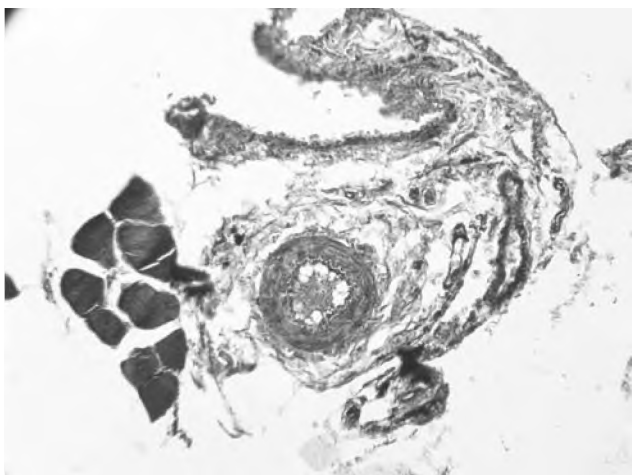


Рис. 7. Експресія колагену IV типу в базальній мембрані судини. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії колагену IV типу з дофарбуванням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, об. 40.

регенераторних процесів і ангиогенезу. На 7–14 добу експерименту з наявністю кровотоку в «молодих» судинах, що підтверджувалося дослідженням експресії фактора Віллебранда. Разом з цим, відмічено позитивні дані про зменшення і відсутність фіброзування, що характерно для розвитку ішемії, яка підтверджується дослідженнями колагену IV типу і мезенхімального чинника віментину.

ВИСНОВКИ Трансплантація стромальної фракції жирової тканини, що містить велику кількість мультипотентних клітин на тлі ішемії кінцівки, призводить до того, що на 3 добу після трансплантації починаються активні процеси компенсування ішемічного ураження. На 7–14 добу з'являються молоді ендотеліоцити, утворюються «бруньки росту» нових капілярів. Також у цей термін мають місце характерні ознаки макроструктурних змін, зокрема збільшення експресії віментину та фактора Віллебранда. В цей же термін утворюються трубочки ендотеліоцитів, які в подальшому вже на 22 добу після трансплантації утворюють розгалужену, активно функціональну мережу новоутворених капілярів.

Перспективи подальших досліджень Проведені експериментальні дослідження доводять суттєву активацію процесів новоутворення судин на тлі ішемії, що доцільно розглядати як доклінічний етап даного дослідження з подальшим продовженням вивчення цих процесів у клінічній практиці.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Pena Duque M. A. Angiogenesis / M. A. Pena Duque. // Arch. Cardiol. Mex. – 2003. – Vol. 73. – P. 109–111.
2. Baumgartner I. Lessons learned from human gene therapy in patients with chronic critical limb ischemia / I. Baumgartner // J. Invasive Cardiol. – 2001. – Vol. 13, № 4. – P. 330–332.
3. Current perspectives in therapeutic myocardial angiogenesis / T. Kinnaird, E. Stabile, S. E. Epstein, S. Fuchs // J. Interv. Cardiol. – 2003. – Vol. 16, № 4. – P. 289–297.
4. Rosell-Novel A. Angiogenesis in human cerebral ischemia / A. Rosell-Novel, J. Montaner, J. Alvarez-Sabin // Rev. Neurol. – 2004. – Vol. 38, № 11. – P. 1076–1082.
5. Rajnoch J. Angiogenesis and organ transplantation / J. Rajnoch, O. Viklicky // Folia. Microbiol. – 2004. – Vol. 49, № 5. – P. 499–505.
6. Uzan G. Therapeutic use of stem cells. II. Adult stem cells / G. Uzan // Rev. Prat. – 2004. – Vol. 54, № 14. – P. 1515–1527.
7. Stromal progenitor cells present within liposuction and reduction abdominoplasty fat for autologous transfer to aged skin / M. Stashower, K. Smith, J. Williams, H. Skelton // Dermatol. Surg. – 1999. – № 25. – P. 945–952.
8. Стромальные клетки предшественники жировой ткани: выделение, фенотипические и дифференцировочные свойства при монослойном культивировании / А. Ю. Петренко, Ю. А. Петренко, Н. Г. Скоробогатова [и др.] // Журн. АМН України. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 354–365.
9. Katz A. J. Cell surface and transcriptional characterization of human adipose-derived adherent stromal cells / A. J. Katz, A. Tholpady, S. S. Tholpady // Stem Cells. – 2005. – Vol. 23. – P. 412–423.
10. Andrews R. G. Monoclonal antibody 12-8 recognizes a 115-kd molecule present on both unipotent and multipotent hematopoietic colony-forming cells and their precursors / R. G. Andrews, J. W. Singer, I. D. Bernstein // Blood. – 1986. – Vol. 67. – P. 842–849.
11. Hirose M. Treatment of osteo-articular diseases using cultured autologous mesenchymal cells / M. Hirose, H. Ogushi // Nippon Naika Gakkai Zasshi. – 2003. – Vol. 92, № 9. – P. 1781–1786.
12. Mizuno H. Mesengenic potential and future clinical perspective of human processed lipoaspirate cells / H. Mizuno, H. Hyakusoku // J. Nippon Med. Sen. – 2003. – Vol. 70, № 4. – P. 300–306.
13. Князева Т.А. Первичный механизм повреждения клеток в ишемизированной ткани / Т. А. Князева // Вестн. акад. мед. наук СССР. – 1974. – № 12. – С. 3–8.

Отримано 30.11.12

СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ – В експерименті на щурах з модельованим цукровим діабетом проведено дослідження змін вегетативної регуляції серцевого ритму залежно від ступеня гіперглікемії. Результати проведеного дослідження вказують на вегетативний дисбаланс з переважанням симпатикотонічних впливів на регуляцію серцевої діяльності. Поглиблення декомпенсації вуглеводного обміну в щурів з алоксановим цукровим діабетом призводить до поступового послаблення активності парасимпатичної ланки та посилення симпатичної ланки автономної нервової системи.

СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ – В эксперименте на крысах с моделируемым сахарным диабетом проведено исследование изменений вегетативной регуляции сердечного ритма в зависимости от степени гипергликемии. Результаты проведенного исследования указывают на вегетативный дисбаланс с преобладанием симпатикотонических воздействий на регуляцию сердечной деятельности. Углубление декомпенсации углеводного обмена у крыс с алоксановым сахарным диабетом приводит к постепенному ослаблению активности парасимпатического звена и усилению симпатического звена автономной нервной системы.

STATE OF THE VEGETATIVE REGULATION OF HEART RATE AT EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS – In the experiment on rats with simulated diabetes mellitus, changes in the vegetative regulation of heart rate were evaluated, along with their dependence on the degree of hyperglycemia. Results of the study revealed the vegetative imbalance with predominance of sympathicotonic effects on cardiovascular regulation. Worsening of decompensation of carbohydrate metabolism of rats with aloksan-induced diabetes mellitus leads to gradual decrease of the parasympathetic activity of autonomic nervous system and an increase in sympathetic activity.

Ключові слова: експериментальний цукровий діабет, вегетативна регуляція серцевого ритму, діабетична автономна нейропатія серця.

Ключевые слова: экспериментальный сахарный диабет, вегетативная регуляция сердечного ритма, диабетическая автономная нейропатия сердца.

Key words: experimental diabetes mellitus, vegetative regulation of heart rate, diabetic cardiac autonomic neuropathy.

ВСТУП Актуальність проблеми цукрового діабету (ЦД) зумовлена не лише поширеністю, але й тим, що він є базою для виникнення складних супутніх захворювань та ускладнень, ранньої інвалідності та смертності [1–3]. Рання інвалідність та смертність хворих на ЦД спричинена розвитком різноманітних серцево-судинних ускладнень. Безумовно, що провідне місце серед змін з боку серцево-судинної системи у хворих на ЦД займає патологія серця.

Згідно з сучасними уявленнями, одним із патогенетичних механізмів ураження серця при ЦД є розвиток діабетичної автономної нейропатії серця (ДАНС), яка клінічно проявляється постуральною гіпотензією, тахікардією, безбольовим інфарктом міокарда [4].

ДАНС є одним з клінічних проявів діабетичної вегетонейропатії, виникає внаслідок порушення симпатичної та парасимпатичної іннервації.

Метою роботи стало дослідити особливості вегетативної регуляції серцевої діяльності щурів при експериментальному цукровому діабеті залежно від ступеня гіперглікемії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проведено на 65 білих щурах-самцях з середньою масою (174,4±1,8) г, у яких експериментальний ЦД моделювали шляхом інтраперитонеального одноразового введення алоксану в дозі 150 мг/кг маси тіла тримісячним тваринам. Групу контролю склали 15 білих щурів-самців з середньою масою (175,5±2,5) г того ж віку. Усіх тварин з експериментальним ЦД, залежно від рівня глікемії, поділено на три групи. Першу групу склали 24 тварини з легким ЦД, рівень глікемії в яких коливався від 7 до 12 ммоль/л. У другу групу відібрано 18 тварин з рівнем глікемії від 12 до 18 ммоль/л. У третю групу увійшло 23 тварин з тяжким перебігом ЦД та рівнем глікемії більше 18 ммоль/л [5]. Окремо виділено четверту групу тварин з наявністю кетоацидозу, в яку відібрано 23 щурів з позитивною реакцією на наявність кетонів у сечі.

Для оцінки функціонального стану парасимпатичного і симпатичного відділів автономної нервової системи (АНС) ми використали варіаційну кардіоінтервалометрію. Аналізували 100 послідовно розташованих інтервалів R-R. Така кількість їх вважається достатньою, щоб визначити наступні параметри [6]: М, мс; ΔХ, мс; Мо – моду, мс; АМо – амплітуду моди, %. Використовуючи значення ΔХ, Мо і АМо, обчислювали комплексні показники (ум. од.): показник вегетативного балансу (ПВБ), вегетативний показник ритму (ВПР), показник адекватності процесів регуляції (ПАПР), індекс напруження регуляторних систем (ІН).

Цифровий матеріал оброблено статистично методом варіаційної статистики шляхом обчислення середнього арифметичного значення та його похибки (M±m), критерію Стюдента (t), рівня значимості (p) за допомогою програми електронних таблиць “Excel” версії 2003 року корпорації Microsoft.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з таблиці 1, в умовах експериментального ЦД у тварин дослідної групи має місце достовірне зменшення інтервалу R-R, порівняно з групою контролю та між групами зокрема, тобто із збільшенням рівня глікемії достовірно зменшується тривалість R-R, що є відображенням розвитку синусової тахікардії.

Наступним нашим завданням було з'ясувати загальні закономірності порушень інтенсивності адренергічно-холінергічних регуляторних впливів на синусно-передсердний вузол (СПВ). Показник варіаційного розмаху (ΔХ) характеризує надійність та адаптаційні можливості функціонування системи “си-

Таблиця 1. Результати математичного аналізу серцевого ритму при експериментальному цукровому діабеті порівняно з контролем ($M \pm m$)

Група тварин	Показник			
	R-R, мс	ΔX , мс	Mo, мс	AMo, мс
Контрольна (n=15)	136,48±1,08	11,20±0,08	135,03±1,08	42,83±0,24
Перша (n=24)	132,90±0,68 $p_k < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$	8,91±0,08 $p_k < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$	130,38±0,68 $p_k < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$	53,63±0,36 $p_k < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$
Друга (n=18)	129,90±0,71 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$	8,68±0,10 $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$	127,48±0,70 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$	52,84±0,37 $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$
Третя (n=23)	127,69±0,67 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	8,38±0,07 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_4 > 0,05$	125,20±0,68 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	51,81±0,35 $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_4 > 0,05$
Четверта (n=23)	127,64±0,68 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	8,46±0,07 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	125,13±0,66 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	52,11±0,33 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

Примітки: 1. p_k – достовірність між показниками порівняно з контролем;

2. p_1 – достовірність між показниками порівняно з першою групою;

3. p_2 – достовірність між показниками порівняно з другою групою;

4. p_3 – достовірність між показниками порівняно з третьою групою;

5. p_4 – достовірність між показниками порівняно з четвертою групою.

нусно-передсердний вузол – блукаючий нерв”, тобто за показником ΔX можна оцінити ефективність холінергічних впливів на серцевий ритм.

У тварин з експериментальним ЦД в усіх групах спостереження відмічено зменшення показника ΔX , порівняно з контролем, що свідчить про послаблення вагусних впливів на серцеву діяльність. У третій та четвертій групах тварин також має місце достовірна різниця досліджуваного показника порівняно з першою групою тварин. У другій групі щурів різниця між показником ΔX першої, третьої та четвертої груп відсутня. Тобто має місце зменшення діапазону коливань інтервалів R-R із збільшенням ступеня тяжкості експериментального ЦД, що можна розглядати як зменшення пристосувальних резервів серця [7].

Показник Mo – це значення інтервалу R-R, що найчастіше зустрічається та характеризує гуморальний канал регуляції ритму серця за рахунок адренергічних впливів на СПВ [6]. Аналіз показника Mo показав його прогресивне зменшення із наростанням гіперглікемії. Відмічено достовірну різницю даного показника в усіх групах порівняно з контролем. Також має місце достовірна різниця між показником Mo в усіх досліджуваних групах, окрім третьої і четвертої груп між собою, котрі, практично не різняться між собою за рівнем гіперглікемії. Це відображає посилення адренергічних впливів на активність СПВ із поглибленням ступеня декомпенсації метаболічних порушень.

Показник AMo відображає відносну кількість інтервалів R-R, що визначають Mo, та вказує на активність центрального контуру регуляції ритму серця, який здійснює свої впливи через симпатичні нерви, тобто характеризує активність симпатичного відділу АНС [6–

10]. Як видно з таблиці 1, в усіх досліджуваних групах має місце достовірне збільшення AMo порівняно з контролем. Разом із тим, аналіз AMo у досліджуваних групах виявив тенденцію до поступового зменшення показника із поглибленням ступеня тяжкості експериментального ЦД.

Ми також проаналізували комплексні показники: показник вегетативного балансу (ПВБ), вегетативний показник ритму (ВПР), показник адекватності процесів регуляції (ПАПР) та індекс напруженості (ІН), що всебічно характеризують вегетативну регуляцію серця в нормі й патології та дозволяють кількісно співставити напруженість холінергічних і адренергічних регуляторних процесів [10]. Дані представлені в таблиці 2.

Відмічено достовірне збільшення показника ВПР у досліджуваних групах, порівняно з контролем, а також достовірні відмінності цього показника між групами із різними ступенями тяжкості експериментального ЦД, що свідчить про послаблення вагусних впливів на серцеву діяльність [7] при наростанні гіперглікемії і підтверджує виявлену вище закономірність.

Показник вегетативного балансу вказує на співвідношення між активністю симпатичного і парасимпатичного відділів: при переважанні парасимпатичних впливів зменшується, а при переважанні симпатичного відділу – збільшується [7]. У нашому дослідженні ПВБ достовірно збільшився в усіх досліджуваних групах, порівняно з контролем, що також свідчить про переважання адренергічного компонента регуляції АНС над холінергічним. Статистичний аналіз ПВБ груп із різними ступенями тяжкості ЦД між собою показав лише тенденцію до його збільшення із поглибленням ступеня тяжкості експериментального ЦД.

Таблиця 2. Показники вегетативної регуляції синусового ритму в щурів з експериментальним цукровим діабетом порівняно з контролем ($M \pm m$)

Група тварин	Показник			
	ПВБ	ВПР	ПАПР	ІН
Контрольна (n=15)	3,82±0,02	0,66±0,01	0,311±0,002	0,0148±0,0002
Перша (n=24)	6,04±0,06 $p_k < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$	0,86±0,01 $p_k < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,001$	0,412±0,001 $p_k < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,05$	0,0234±0,0002 $p_k < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$
Друга (n=18)	6,09±0,06 $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$	0,91±0,01 $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$	0,414±0,001 $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$	0,0242±0,0003 $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$
Третя (n=23)	6,14±0,06 $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_4 > 0,05$	0,95±0,01 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	0,414±0,002 $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_4 > 0,05$	0,0257±0,0002 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_4 > 0,05$
Четверта (n=23)	6,18±0,06 $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	0,95±0,01 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	0,417 ± 0,001 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	0,0258 ± 0,0002 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

Примітки: 1. p_k – достовірність між показниками порівняно з контролем;
2. p_1 – достовірність між показниками порівняно з першою групою;
3. p_2 – достовірність між показниками порівняно з другою групою;
4. p_3 – достовірність між показниками порівняно з третьою групою;
5. p_4 – достовірність між показниками порівняно з четвертою групою.

Інформативним показником, що характеризує роль симпатичних впливів на функціонування СПВ, вважається ПАПР, зміна якого вказує на шлях реалізації центрального стимулювання серцевого ритму – нервовий чи гуморальний [10]. У нашому дослідженні має місце достовірне збільшення ПАПР у досліджуваних групах, порівняно з контролем, що відображає збільшення ролі симпатичних впливів на функціонування СПВ. Аналіз ПАПР в досліджуваних групах показав лише достовірне збільшення даного показника у групі з кетоацидозом, порівняно з першою групою, хоча відмічено тенденцію до наростання показника ПАПР у тварин з діабетом із збільшенням рівня гіперглікемії. Відсутність достовірної різниці між групами тварин з різними ступенями тяжкості ЦД зумовлено деяким зменшенням АМо із поглибленням тяжкості експериментального ЦД і свідчить про переважання гуморального шляху реалізації центрального стимулювання серцевого ритму.

Ще одним розрахунковим показником вегетативної регуляції синусового ритму є ІН, котрий характеризує ступінь напруження регуляторних механізмів організму [7]. Як видно з таблиці 2, має місце достовірне збільшення ІН в усіх групах тварин з експериментальним ЦД порівняно з контролем. Аналіз ІН у групах тварин із різними ступенями тяжкості ЦД показав достовірне його збільшення в третій і четвертій групах порівняно з першою. Зростання ІН свідчить про напруження регуляторних механізмів організму із збільшенням тяжкості експериментального ЦД.

На підставі комплексного аналізу показників КІМ встановлено, що у щурів з алоксановим ЦД, порівняно з інтактними, виникає вегетативний дисбаланс у

бік симпатикотонії. З поглибленням ступеня тяжкості експериментального ЦД прогресивно слабнуть вагусні впливи на серце (про що свідчить достовірне зменшення ΔX та збільшення ВПР) та наростають симпатoadреналові впливи (поступово збільшуються АМо, ПАПР, ПВБ та зменшується Мо) і посилюється напруження регуляторних механізмів (достовірно прогресивно збільшується ІН).

ВИСНОВКИ 1. При експериментальному цукровому діабеті має місце вегетативний дисбаланс з переважанням симпатикотонічних впливів на регуляцію серцевої діяльності.

2. З поглибленням декомпенсації вуглеводного обміну в щурів з алоксановим цукровим діабетом спостерігається поступове послаблення активності парасимпатичної ланки та посилення симпатичної ланки АНС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Боднар П. М. Актуальні питання діагностики та лікування цукрового діабету / П. М. Боднар, Г. П. Михальчишин // Мистецтво лікування. – 2003. – № 1. – С. 51–57.
- American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes // Diabetes Care. – 2005. – № 28 (suppl. 1). – Р. 4–36.
- American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations // Diabetes Care. – 2001. – № 24 (suppl. 1). – Р. 120–131.
- Ефимов А. С. Диабетическое поражение внутренних органов. Поражение сердца и дыхательной системы. (Лекция. Часть 1) / А. С. Ефимов, А. В. Щербак // Лікарська справа. – 1994. – № 3–4. – С. 14–24.
- Зміни кровообігу при гострій ішемії міокарда у собак з експериментальним цукровим діабетом / О. П. Нецверт, І. В. Шепеленко, Н. В. Охріменко [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 1997. – Т. 43, № 1–2. – С. 70–77.

6. Колодийчук Е. В. Показатели кардио-интервалограммы у крыс в зависимости от пола и фазы астрального цикла / Е. В. Колодийчук, Е. Н. Макушкина, Э. Б. Арушанян // Физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 1991. – Т.77, №11. – С. 60–63.
7. Баевский Р. М. Матеметический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кирилов, С. З. Клецкин. – М. : Наука, 1984. – 221 с.
8. Аракелянц А. А. Поражение сердца при сахарном диабете / А. А. Аракелянц, С. Г. Горохова // Рос. кардиологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 80–86.
9. Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение: в 3 т.; пер. с англ. под ред. В. Дж. Манзела. – М. : Медицина. – 1996. – Т.1. – С. 419–452.
10. Баевский Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108–127.

Отримано 23.11.12

ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ СВИНЦЮ ЗІ ШКІРОЮ ЛЮДИНИ

ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ СВИНЦЮ ЗІ ШКІРОЮ ЛЮДИНИ – Встановлено, що при контамінації шкіри рук свинцем робітників, які працюють з цим металом, утворюються і затримуються на поверхні шкіри мікрочастинки свинцю зі значною кількістю у них частинок нанорозмірів.

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СВИНЦА С КОЖЕЙ ЧЕЛОВЕКА – Установлено, что при контаминации кожи рук свинцом рабочих, которые работают с этим металлом, образуются и задерживаются на поверхности кожи микрочастицы свинца со значительным количеством в них частиц наноразмеров.

PECULIARITIES OF INTERACTION OF LEAD WITH HUMAN SKIN – It was established that at the contamination of the hanoes skin with lead by workers who work with this metal, there are formed and retained on the skin surface the microparticles of lead with a large number of nanoscale particles, in them.

Ключові слова: свинець, мікрочастинки свинцю, наночастинки.

Ключевые слова: свинец, микрочастицы свинца, наночастицы.

Key words: lead, lead microparticles, nanoparticles.

ВСТУП Свинець є одним із найтоксичніших металів і його включили у список пріоритетних забруднювачів ряд міжнародних організацій, у тому числі й ВООЗ.

Однією з особливостей свинцю, як металу, є його висока здатність до процесу дезінтеграції при незначних механічних навантаженнях на його поверхню, а отже, до значної контамінації навколишнього середовища. Враховуючи його високу токсичність, часте застосування як у промисловості, так і в побуті, є ймовірність потрапляння свинцю в організм людини. Якщо взяти до уваги часте нехтування населенням засобами індивідуального захисту, або їх некоректне застосування на виробництві, й тим більше у побуті, то існує значна загроза нанесення шкоди здоров'ю особами, які з ним контактують.

Відомо, що одним із способів утворення наночастинок є механічний спосіб [4]. Отже, слід очікувати, що при контакті свинцю зі шкірою людини можуть утворюватись частинки не лише мікро-, але й нанорозмірів. У свою чергу, існує висока ймовірність проникнення останніх через шкіру в організм людини. Однак цей процес сьогодні ще недостатньо вивчено. Відомо, що зменшення розміру частинок твердих тіл призводить до істотної зміни їх фізико-хімічних властивостей [3]. Наночастинки металів, зокрема свинцю, розміром менше 10 нм є системами, що володіють надлишковою енергією і високою хімічною активністю. Дещо інші процеси відбуваються з наночастинами розміром близько 1 нм. Вони практично не мають високої енергії активації і тому перш за все вступають у процес агрегації, що призводить до утворення мікрочастинок металів, і вже в такому вигляді вступають у реакцію з іншими хімічними сполуками [5]. Таким чином, розміри частинок суттєво впливають на характер їх взаємодії з поверхнями біологічних об'єктів, з якими вони контактують.

Метою дослідження було з'ясувати можливість потрапляння свинцю в організм людини через шкіру, а також встановити, за яких обставин цей механізм проникнення може бути найефективнішим.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено 18 досліджень щодо здатності свинцю до дезінтеграції та утворення мікрочастинок і наночастинок при взаємодії з іншими речовинами. Виконано 37 досліджень щодо здатності свинцю забруднювати поверхню шкіри людини та проникати в її глибокі шари. Дослідження дисперсного складу суспензії проводили за допомогою приладу “Analysette 12 Dyna Sizer”, а також відповідно до методів визначення фізико-хімічних властивостей промислового пилу [1]. Результати досліджень аналізували за допомогою методів математичної статистики, реалізованих у програмних пакетах SPSS 10, Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Ми провели дослідження щодо можливості утворення частинок різних розмірів, у тому числі й наночастинок при слабкій механічній взаємодії поверхні свинцевих тіл з поверхнями інших матеріалів зі слабкими абразивними властивостями. Для цього свинцеві кульки розміром до 2 мм помістили у контейнери з кухонною сіллю і високим ступенем дисперсності. Величина розмірів частинок диспергованої солі не перевищувала 100 мкм. Середній розмір складав $M = (12,7 \pm 2,43)$ мкм. Після тривалого перемішування цих сумішей, аж до зміни забарвлення солі, до неї було додано дистильовану воду. Перемішували до повного розчинення солі. При проведенні оптичної мікроскопії було встановлено, що у досліджуваних рідинах спостерігають частинки різних розмірів, однак їх максимальні розміри не перевищують 70–90 мкм.

У подальшому було проведено центрифугування розчинів на центрифугі. Згідно з розрахунками, проведеними за формулою $ds = \sqrt{18 \times 10^7 nH / (Pm - Pg) \times g} [1]$, у розчині солі з питомою вагою 1400 кг/м³ у посудині на висоті 50 мм від поверхні колоїдного розчину при його центрифугуванні протягом 60 хв з відцентровою силою 6,7 g повинні знаходитись частинки свинцю розміром не більше 0,6 мкм. Проведені експериментальні дослідження підтвердили попередні розрахунки. У відібраних за вказаних умов пробах методами оптичної мікроскопії при збільшенні у 1080 разів частинки свинцю, які можна було би візуалізувати (тобто більше 0,5 мкм), не було виявлено. Разом з тим, при проходженні через цю фракцію суспензії розчину монохромного лазерного променя з довжиною хвилі 625–740 нм було зареєстровано утворення конуса Тіндаля, що характерно для колоїдних розчинів з дисперсністю частинок у нанодіапазоні. Діаметр основи конуса Тіндаля, який спостерігали на екрані при проходженні через розчин лазерного променя, виявився в $(1,7 \pm 0,34)$ раза більший, ніж при його проходженні через контрольний розчин ($p < 0,005$). Це дозволило припустити, що у розчині можуть бути наявні частинки нанорозмірів.

З метою встановлення природи цих частинок було проведено дослідження даної фракції розчину на предмет наявності у ній свинцю. За відомими методиками [2] було встановлено наявність свинцю у цих пробах. Якісну реакцію проводили шляхом додавання до суспензії розчину Na_2S . Темний осад, який утворювався в результаті хімічної реакції, свідчив про наявність у ній свинцю. Додаткові кількісні дослідження, проведені вольтамперметричним аналізатором АВА-2, у розчині виявили свинець у концентрації $(0,12 \pm 0,021)$ мг/л.

Отже, з цих досліджень було з'ясовано, що в суспензії знаходяться частинки свинцю розміром менше 0,6 мкм. Утворення конуса Тіндалля дозволяє з високою вірогідністю стверджувати про наявність наночастинок свинцю у суспензії. Однак остаточну відповідь на поставлене запитання можна буде отримати лише після проведення прямих досліджень щодо наявності у суспензії наночастинок.

Можливість утворення наночастинок свинцю механічним способом шляхом їх злуцнення з поверхні свинцевого тіла при терті об матеріали з низькою адгезивною здатністю дозволило припустити також можливість утворення наночастинок при контакті свинцю з поверхнею тіла людини, і перш за все руками, під час виконання певних робочих операцій. Таке припущення у світлі нових даних про високу проникну здатність наночастинок у тканини шляхом дифузії дало підстави для проведення досліджень здатності наночастинок проникати в організм через шкіру. Ці дослідження є особливо актуальними, якщо взяти до уваги високу токсичність цього металу, особливо у вигляді наночастинок.

Для дослідження механізмів проникнення наночастинок у шкіру ми провели низку експериментів. У міру того, що ороговілий шар епітелію відіграє значну роль при захисті шкіри від контамінації її більш глибоких шарів речовинами та мікроорганізмами, ми провели дослідження здатності до його десквамації при механічному очищенні шкіри. Було встановлено, що при контакті ороговілого шару епітелію долони

людини з клейкою поверхнею прозорої плівки (у нашому випадку зі скотчем) на останній залишається значна кількість мертвих клітин (рис. 1).

Після одноразового очищення шкіри рук від ороговілого епітелію поверхню шкіри рук піддавали тісному механічному контакту зі свинцем до виникнення видимого забруднення шкіри останнім. Після цього проводили змиви свинцю зі шкіри слабким мильним розчином. Розчин центрифугували за вищеписаною методикою. У подальшому розчин досліджували на наявність у ньому наночастинок свинцю.

Дослідження проводили на приладі "Analysette 12 Dyna Sizer", що визначає розмір частинок у діапазоні від 10 нм до 10 мкм. Як видно з рисунка 2, у відцентрованій суспензії в значній кількості наявні частинки нанорозмірів.

Разом з тим, сумарна маса частинок нанорозмірів у загальній масі мікрочастинок є незначною (рис. 3).



Рис. 1. Десквамований епітелій, знятий контактним методом з пальців рук.

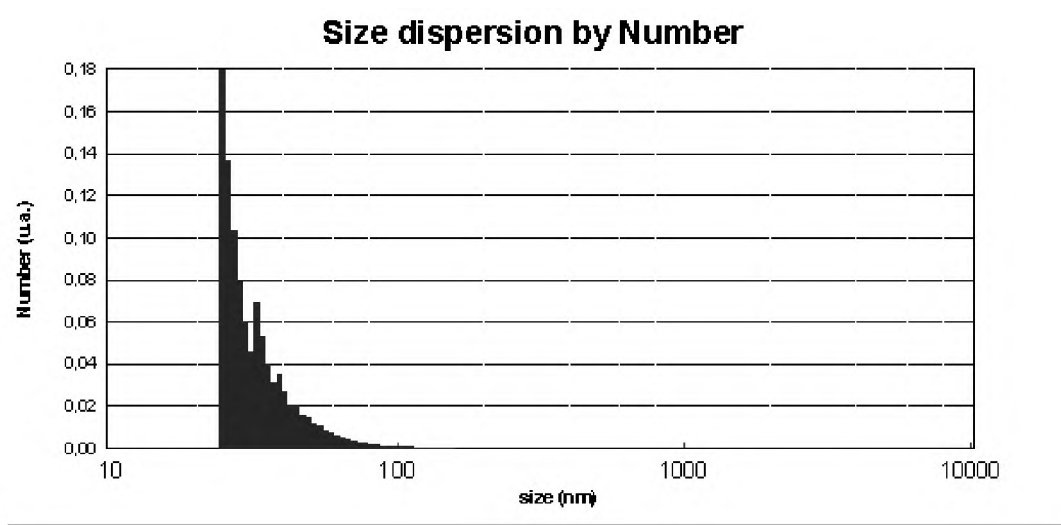


Рис. 2. Кількісний склад мікрочастинок різних розмірів у змивах з рук, забруднених свинцем.

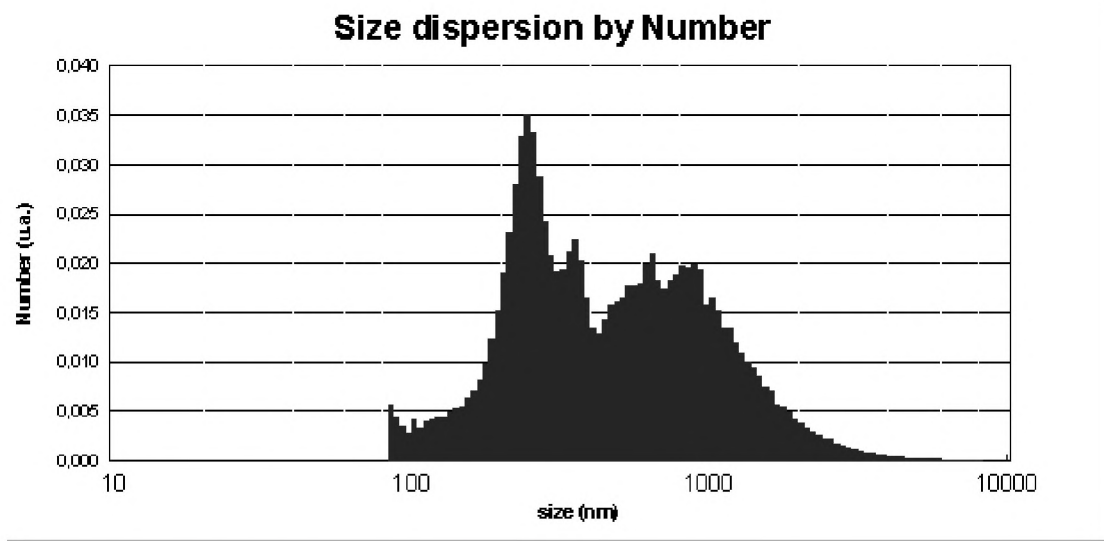


Рис. 3. Вагові концентрації мікрочастинок різних розмірів у змивах з рук, забруднених свинцем.

ВИСНОВКИ 1. При взаємодії свинцю з поверхнею шкіри людини утворюються мікрочастинки різних розмірів, у тому числі й нанорозмірів.

2. У кількісному відношенні наночастинок складають переважну кількість від усіх мікрочастинок, що знаходяться у змивах.

3. Загальна маса наночастинок у змивах мікрочастинок незначна.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коузов П. А. Методы определения физико-химических свойств промышленных пылей / П. А. Коузов, Л. Я. Скрябина. – Ленинград : Химия, 1983. – 286 с.

2. МВВ 081-12/05-98. Методика выполнения измерений содержания кадмия, свинца, меди в водных растворах инверсионными электрохимическими методами / НПП "Буревестник". – СПб., 1995. – 21 с.

3. Набережнов А. А. Особенности кристаллической структуры индия и свинца в условиях ограниченной геометрии / А. А. Набережнов, А. Е. Совестнов, А. В. Фокин // Журнал технической физики. – 2011. – Т. 81, вып. 5. – С. 49–54.

4. Новые материалы / В. Н. Анциферов, Ф. Ф. Бездудный, Л. Н. Белянчиков [и др.] ; под науч. ред. Ю. С. Карабасова. – М. : МИСИС, 2002. – 736 с.

5. Трифонова Т. А. Экологическая безопасность наночастиц, наноматериалов и нанотехнологий / Т. А. Трифонова, Л. А. Ширкин. – Владимир : ВлГУ, 2009. – 64 с.

Отримано 29.10.12

ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ КРОВОНОСНОГО РУСЛА І ПАРЕНХИМИ ОРГАНІВ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ У ЩУРИВ ЗА УМОВ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА НАСТУПНОЇ ДЕКОМПРЕСІЇ ВОРІТНОЇ ВЕНИ

ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ КРОВОНОСНОГО РУСЛА І ПАРЕНХИМИ ОРГАНІВ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ У ЩУРИВ ЗА УМОВ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА НАСТУПНОЇ ДЕКОМПРЕСІЇ ВОРІТНОЇ ВЕНИ – В експерименті на щурах проведено моделювання портальної гіпертензії оригінальним способом з наступною реканалізацією ворітної вени та вивчення особливостей морфологічної перебудови судинного русла і паренхіматозних елементів органів сечостатевої системи як прояву відновлення портальної гемодинаміки.

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КРОВОНОСНОГО РУСЛА И ПАРЕНХИМЫ ОРГАНОВ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ДЕКОМПРЕССИЕЙ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ – В эксперименте на крысах проведено моделирование портальной гипертензии оригинальным способом с последующей реканализацией воротной вены и изучение особенностей морфологической перестройки сосудистого русла и паренхиматозных элементов органов мочеполовой системы как проявления восстановления портальной гемодинамики.

REMODELLING OF REMODELING OF BLOODSTREAM AND PARENCHYMA OF URINARY AND SEXUAL SYSTEM IN RATS UNDER PORTAL HYPERTENSION AND SUBSEQUENT DECOMPRESSION OF THE PORTAL VEIN – In experiments on rats there was conducted the modeling of portal hypertension by original method with subsequent recanalization of the portal vein and studied peculiarities of morphofunctional reorganization of vascular and parenchymal elements of the urinary-genital system as a manifestation of the restoration of portal hemodynamics on rats.

Ключові слова: портальна гіпертензія, нирка, яєчка, сім'яні каналці, спазм, стеноз, реканалізація.

Ключевые слова: портальная гипертензия, почка, яички, семенные каналцы, спазм, стеноз, реканализация.

Key words: portal hypertension, kidney, testis, seminiferous tubules, spasm, stenosis, recanalization.

ВСТУП У сучасній клінічній практиці залишаються актуальними питання розробки індивідуалізованого підходу до хірургічного лікування хворих з портальною гіпертензією (ПГ) при цирозі печінки (ЦП) [1, 5, 8]. Разом з тим, і сьогодні існують розбіжності відносно вибору операційного втручання у хворих з ПГ при ЦП у стадії суб- і, особливо, декомпенсації печінкової функції, відсутній індивідуалізований підхід до хірургічного лікування та послідовність виконання рентгенохірургічних втручань. Це визначає актуальність і практичну значущість подальших досліджень, спрямованих на їх розв'язання.

При жодному хірургічному захворюванні не запропоновано такої великої кількості операцій, як при ПГ [6, 9, 18]. Чим і підкреслюється надзвичайна складність цієї проблеми та тяжкий шлях розвитку хірургічного лікування цього захворювання від простої пункції до таких складних операцій, як портокавальні анастомози [15] та пересадка печінки [8, 12]. Розробка нових ефективних методик у лікуванні ПГ є суттєвим завданням для хірургічної гепатології [5, 6, 11].

Одним із сучасних напрямків хірургічного лікування портальної гіпертензії є різні види декомпресії портальної системи. До них належать: а) операції, що спрямовані на відведення асцитичної рідини з черевної порожнини (перитонеовенозне шунтування, екстраперитонізація печінки); б) операції, що спрямовані на створення нових шляхів відтоку крові з портальної системи (оментопексія або органопексія в різних варіантах та накладання судинних портокавальних анастомозів); в) операції, що спрямовані на зменшення притоку крові в систему ворітної вени (спленектомія, ендоваскулярна емболізація селезінкової артерії, звуження гілок черевного стовбура, резекція тонкої кишки); г) операції, спрямовані на роз'єднання вен шлунка та стравоходу з венами портальної системи (резекція нижньої третини стравоходу та кардіальної частини шлунка з наступним накладанням гатсроезофагоанастомозу); д) операції, спрямовані на посилення регенерації печінки і внутрішньопечінкового артеріального кровотоку (резекція печінки, невротомія печінкової артерії, артеріопортальні анастомози, трансплантація печінки) [3, 10, 14].

Однак, якщо вивченню судинних змін в органах і системах при підвищенні тиску у ворітній вені присвячено значну кількість наукових праць, то стан моделювання органних судинних русел після декомпресії портальної системи вивчено порівняно мало.

Метою дослідження стало встановити особливості динаміки морфологічних змін у паренхімі та кровоносних судинах нирок і яєчок щура при експериментальній портальній гіпертензії з наступною реканалізацією ворітної вени.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проведено на 30 білих безпородних статевозрілих щурах-самцях масою 180–200 г. До контрольної групи увійшло 6 тварин. Іншим щурам під кетаміновим знеболюванням моделювали портальну гіпертензію шляхом звуження ворітної вени дещо нижче від її біфуркації на 50 % за запропонованим нами способом [4]. З них 18 тваринам на 7 добу експерименту відновлювали кровотік шляхом зняття накладеної попередньо лігатури. З експерименту щурів виводили внутрішньоплевральним введенням великих доз концентрованого тіопенталу натрію. Всі експериментальні дослідження проводили з дотриманням правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин.

Збір морфологічного матеріалу проводили на 7 добу після моделювання портальної гіпертензії і на 1, 3 та 7 доби після реканалізації ворітної вени. Отримані шматочки з обох нирок і яєчок фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну, 96° спирті. Парафінові зрізи товщиною 5–7 мкм фарбували гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван-Гізон. Морфометричну оцінку інтраорганних судин здійснювали за допомогою окуляр-мікрометра МОВ-1-154.

Оцінювали функціональний стан судин шляхом вираховування індексу Вогенворта (ІВ) [2].

Для морфометричного вивчення внутрішньоорганних галузей ниркові артерії за калібром і топографічним розміщенням було поділено на 3 групи: міжчасткові (МЧА), дугові (ДА) та міжчасточкові (МЧТА). Яєчкові артерії також було поділено на 3 групи: артерії білкової оболонки (АБО), середні артерії (СА) та дрібні артерії (ДА). Подібні градації судинних русел ми знаходимо і в інших авторів [16].

Отриманий при проведенні морфологічних і функціональних досліджень цифровий матеріал піддавали статистичній обробці за допомогою Microsoft Excel for Windows 98 із визначенням середніх величин та їх стандартних похибок.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Після реканалізації попередньо стенозованої ворітної вени ми встановили виражені ознаки морфо-

функціональної перебудови органних судинних русел як нирок, так і яєчок. Причому морфометричні зміни в судинах нирок, як відображення порушень внутрішньоорганного ниркового кровообігу, були більш вираженими і виникали раніше, ніж зміни в судинному руслі яєчок. Разом з тим, ступінь цих змін залежав від тривалості експерименту. Так, на 1 добу відновлення кровотоку після попереднього звуження ворітної вени морфофункціональні зміни в судинному руслі нирок проявлялися поступовим висхідним звуженням просвіту всіх порядків судин, що підтверджувалося вираженою складчастістю аж до гофрованості їх внутрішніх еластичних мембран. Найбільший ступінь перебудови судинних стінок був характерний для артеріол. Причиною звуження просвіту судин було підвищення тону і гіпертрофія їх м'язової оболонки. Як видно із таблиць 1–4, у тварин через 1 добу після реканалізації ворітної вени, порівняно з тваринами із 7-ден-

Таблиця 1. Морфометричні показники міжчасткових артерій нирки щура при портальній гіпертензії з наступною реканалізацією ворітної вени ($M \pm m$)

Тривалість спостереження	Міжчасткові артерії			
	ЗД, мкм	ВД, мкм	ТМ, мкм	ІВ
Контроль	152,67±2,02	92,33±1,49	30,17±0,43	173,50±3,49
7 доба	152,33±1,25	92,17±1,12	30,08±0,28	173,28±3,34
1 доба реканалізації	150,67±0,84	89,67±0,61	30,50±0,34	182,45±3,22
3 доба реканалізації	150,83±1,08	90,33±0,76	30,25±0,34	178,91±2,95
7 доба реканалізації	152,00±0,86	92,33±0,80	29,83±0,28	171,14±2,92

Таблиця 2. Морфометричні показники дугових артерій нирки щура при портальній гіпертензії з наступною реканалізацією ворітної вени ($M \pm m$)

Тривалість спостереження	Дугові артерії			
	ЗД, мкм	ВД, мкм	ТМ, мкм	ІВ
Контроль	57,00±1,97	32,50±1,08	12,25±0,47	207,63±4,90
7 доба	55,17±1,34	30,33±0,87	12,42±0,28	231,07±5,90?
1 доба реканалізації	50,83±0,83?	26,17±0,48**(*)	12,33±0,21	277,68±5,07 **(**)
3 доба реканалізації	53,50±0,99	28,50±0,50*	12,50±0,29	252,53±5,48**
7 доба реканалізації	55,17±0,83	30,17±0,48	12,50±0,22	234,61±4,54*

Примітки: 1.* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – порівняно з контрольним рівнем;

2.(*) – $p < 0,05$; (***) – $p < 0,01$ – порівняно з 7-денною ПГ.

Таблиця 3. Морфометричні показники міжчасточкових артерій нирки щура при портальній гіпертензії з наступною реканалізацією ворітної вени ($M \pm m$)

Тривалість спостереження	Міжчасточкові артерії			
	ЗД, мкм	ВД, мкм	ТМ, мкм	ІВ
Контроль	29,17±1,12	15,83±0,67	6,67±0,24	239,75±5,61
7 доба	28,17±1,48	13,83±0,85	7,17±0,35	316,16±13,57**
1 доба реканалізації	26,17±0,48	11,33±0,21**(*)	7,42±0,15	433,52±9,50(**)
3 доба реканалізації	27,33±0,80	12,67±0,49*	7,33±0,17	367,60±10,26(*)
7 доба реканалізації	28,17±0,95	13,67±0,61	7,25±0,21	327,87±14,80**

Примітки: 1.* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – порівняно з контрольним рівнем;

2.(*) – $p < 0,05$; (***) – $p < 0,01$ – порівняно з 7-денною ПГ.

Таблиця 4. Морфометричні показники артеріол нирки щура при портальній гіпертензії з наступною реканалізацією ворітної вени ($M \pm m$)

Тривалість спостереження	Артеріоли			
	ЗД, мкм	ВД, мкм	ТМ, мкм	ІВ
Контроль	19,00±0,97	10,17±0,57	4,42±0,22	250,03±8,86
7 дів	17,17±1,06	7,17±0,43*	5,00±0,37	477,22±39,81**
1 доба реканалізації	16,00±0,68	6,17±0,31**	4,92±0,20	577,93±24,84
3 доба реканалізації	17,00±0,73	7,17±0,31**	4,92±0,24	464,70±22,77
7 доба реканалізації	16,83±0,79	7,17±0,31**	4,83±0,28	454,16±28,43**

Примітка * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – порівняно з контрольним рівнем.

ною портальною гіпертензією, приріст індексу Вогенворта в міжчасткових артеріях сягав 5 % з перевищенням контрольного рівня також на 5 %, в дугових артеріях приріст сягав 20 % (з перевищенням контрольного рівня на 34 %), в міжчасточкових – 37 % (з перевищенням контрольного рівня на 81 %) і в артеріолах – 21 % (з перевищенням контрольного рівня на 131 %).

Такі зміни закономірно призводять до порушення обмінних процесів, що проявляються дистрофією в епітелії звивистих каналців та в елементах капсули ниркових тілець, на що вказують набухання та точкові вкраплення у цитоплазмі клітин (рис. 1). Ниркові вени при цьому значно розширювалися, наповнювалися кров'ю з вираженою водночас периваскулярною гістолимфоцитарною інфільтрацією.

На 3 добу реканалізації в нирках спостерігали процеси оборотного розвитку попередньо виявлених судинних змін. На це вказувало зниження індексу Вогенворта. В міжчасткових артеріях він на даний термін експерименту лише на 3 % перевищував контрольний рівень і рівень 7-денної портальної гіпертензії. В дугових артеріях перевищення 7-денної портальної гіпертензії сягало лише 9 %, а контрольного рівня – 22 %, в міжчасточкових артеріях 16 і 53 % відповідно. В артеріолах ІВ був на 3 % меншим, порівняно із 7-денною портальною гіпертензією, хоча продовжував перевищувати контрольні значення на 86 %. У ниркових каналцях та капсулі ниркових тілець при цьому зберігалися дистрофічні зміни, на що вказували збільшені в розмірах та деформовані епітеліоцити з точковими вкрапленнями в цитоплазмі. Зберігалося також потовщення судинних стінок за рахунок гіпертрофії гладком'язових клітин середньої оболонки (рис. 2). Характерним було і венозне повнокров'я з відповідними зонами капіляростазів. Дещо менш вираженою була гістолимфоцитарна інфільтрація периваскулярної локалізації.

Через тиждень після реканалізації в нирках продовжувалися оборотні судинні зміни. Менш вираженими були дистрофічні процеси в ниркових каналцях.

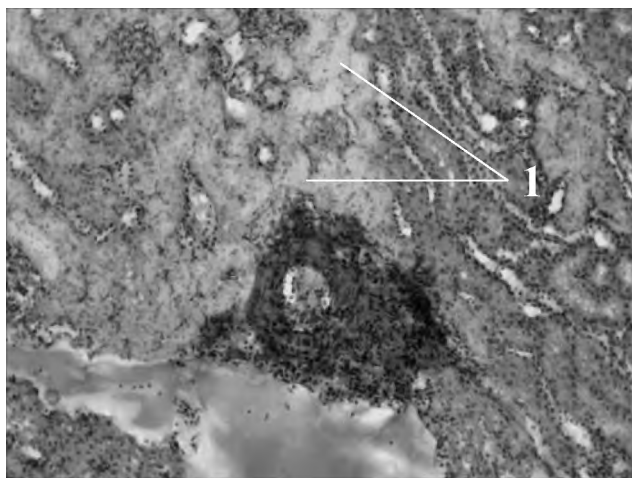


Рис. 1. Дистрофічні зміни в епітелії каналців з просвітленням цитоплазми клітин (1). Гістологічний зріз нирки щура через 1 добу після реканалізації ворітної вени з попереднім 7-денним моделюванням портальної гіпертензії. Забарвлення гематоксилином і еозинном. x 240.

Венозне повнокров'я було помірним з відповідним розширенням просвіту та стоншенням венозних стінок. Індекс Вогенворта в МЧА вже був на 2 % нижчим, ніж у тварин з 7-денною портальною гіпертензією і тварин контрольної групи, що виникло в результаті розширення їх просвіту і зниження тонуусу судинної стінки. Щодо ДА, то в них ІВ ще продовжував перевищувати на 2 % 7-добову портальну гіпертензію і на 13 % контрольний рівень. Позитивний приріст ще також зберігався в МЧА та в артеріолах і становив 4 і 37 % та 5 і 82 %, не зважаючи на оборотний розвиток гіперпластично-гіпертрофічних процесів. Тобто для 7 доби характерним було поступове зниження показників індексу Вогенворта в напрямку до контрольних величин. Це вказує на зниження судинного тонуусу всіх типів ниркових артерій, що сприяє покращенню гемоциркуляції та обмінних процесів у самій паренхімі (рис. 3).

Для яєчок на 1 добу реканалізації характерним було помірне розширення і повнокров'я артерій білкової оболонки та звуження просвіту артерій дрібного калібру. При цьому артерії більшого калібру були дещо розтягнутими та виповнені еритроцитами. У дрібних артеріях звуження просвіту відбувалося за рахунок підвищення тонуусу їх гладком'язових оболонок, що супроводжувалося потовщенням стінки. Кількісно в артеріях білкової оболонки відбувалося зниження ІВ на 2 %, порівняно з 7-денною портальною гіпертензією, і на 3 %, порівняно з контрольними величинами, що вказує на розширення їх просвіту і зниження тонуусу судинної стінки. Індекс Вогенворта для середніх артерій також дещо знижувався (на 3 % порівняно із 7-денною ПГ), продовжуючи однак перевищувати на 7 % контрольний рівень. Для дрібних артерій динаміка змін була аналогічною – зниження ІВ на 1 % порівняно із 7-денною ПГ з одночасним перевищенням контрольного рівня на 12 % (табл. 5–7). У дренажній частині кровоносного русла спостерігали при цьому виражене венозне повнокров'я із характерними зонами капіляростазів. Власна оболонка сім'яних каналців була нерівномірно потовщеною, місцями розшарованою і

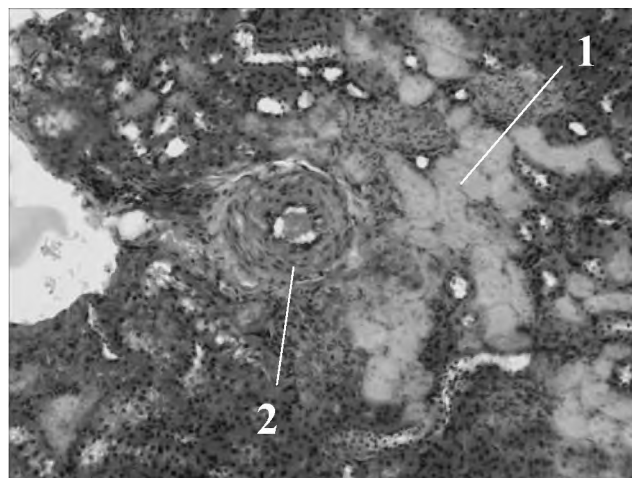


Рис. 2. Вогнище дистрофії ниркового епітелію (1), потовщення стінки гілки ниркової артерії за рахунок гіпертрофії гладком'язових клітин середньої оболонки (2). Гістологічний зріз нирки щура через 3 доби після реканалізації ворітної вени з попереднім 7-денним моделюванням портальної гіпертензії. Забарвлення гематоксилином і еозинном. x 280.

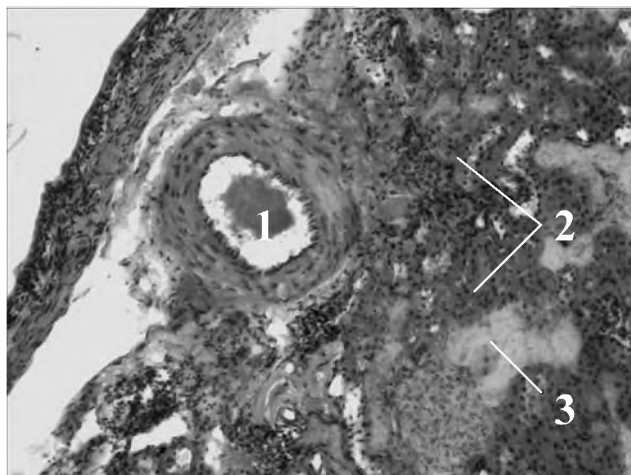


Рис. 3. Розширення просвіту гілки ниркової артерії щура (1), посилення регенераторних процесів в епітелії ниркових канальців (2) докола вогнищ дистрофії (3). Гістологічний зріз тканини нирки щура через 7 дб після реканалізації ворітної вени з попереднім 7-денним моделюванням портальної гіпертензії. Забарвлення гематоксилином і еозиним. x 160.

на різну глибину проникала в канальці між клітинами. В сім'яних канальцях частина клітин сперматогенного епітелію підлягала дегенерації та відшарувалася від власної оболонки канальців (рис. 4).

На 3 добу після реканалізації для артерій білкової оболонки було характерним деяке оборотне збільшення ІВ вже з перевищенням на 2 % рівня 7-денної ПГ і на 5 % контрольних величин, хоча ця різниця не була статистично достовірною, достовірною вона ставала лише на 7-й день спостереження, що може бути свідченням посилення тонуусу стінок і опірності саме на цьому рівні галузження кровоносного русла яєчок. В середніх артеріях продовжувалося зниження ІВ порівняно із 7-денною портальною гіпертензією на 7 % та одночасним збереженням перевищення контрольного рівня на 3 %. А вже на 7 добу цей показник був нижчим як від рівня 7-денної портальної гіпертензії, так і від контрольних величин на 14 і 5 % відповідно. Для дрібних артерій така динаміка була характерною вже з 3 дня після реканалізації ворітної вени, коли у них ІВ, порівняно з 7-денною ПГ, знижувався на 18 %, стаючи одночасно нижчим від контрольного рівня на 7 %. Через 7 днів така різниця вже була дос-

Таблиця 5. Морфометричні показники артерій білкової оболонки яєчка щура при портальній гіпертензії з наступною реканалізацією ворітної вени ($M \pm m$)

Тривалість спостереження	Артерії білкової оболонки (126–250 мкм)			
	ЗД, мкм	ВД, мкм	ТМ, мкм	ІВ
Контроль	179,83±2,77	110,16±2,17	34,83±0,35	166,59±2,68
7 доба	179,50±1,96	110,17±1,77	34,67±0,15	165,61±2,86
1 доба реканалізації	178,67±1,33	110,33±1,28	34,17±0,17	162,39±2,55
3 доба реканалізації	175,67±1,33	105,83±0,95	34,92±0,37	175,60±2,68
7 доба реканалізації	175,83±1,19	105,33±0,71	35,25±0,36	178,70±2,21 (*)

Примітки: 1.* – $p < 0,05$;
2.(*) – $p < 0,05$.

Таблиця 6. Морфометричні показники середніх артерій яєчка щура при портальній гіпертензії з наступною реканалізацією ворітної вени ($M \pm m$)

Тривалість спостереження	Середні артерії (51–125 мкм)			
	ЗД, мкм	ВД, мкм	ТМ, мкм	ІВ
Контроль	96,50±2,24	57,83±1,61	19,33±0,35	178,63±3,39
7 доба	95,67±1,70	55,50±1,14	20,08±0,34	197,26±3,55*
1 доба реканалізації	94,50±1,57	55,33±0,99	19,58±0,35	191,83±3,26*
3 доба реканалізації	95,67±1,41	56,83±0,75	19,42±0,40	183,39±3,51(*)
7 доба реканалізації	96,00±1,10	58,50±0,76	18,75±0,28(*)	169,45±3,37(**)

Примітки: 1.* – $p < 0,05$;
2.(*) – $p < 0,05$; (**) – $p < 0,01$ – порівняно з 7-денною ПГ.

Таблиця 7. Морфометричні показники дрібних артерій яєчка щура при портальній гіпертензії з наступною реканалізацією ворітної вени ($M \pm m$)

Тривалість спостереження	Дрібні артерії (26–51 мкм)			
	ЗД, мкм	ВД, мкм	ТМ, мкм	ІВ
Контроль	35,83±1,95	16,67±0,94	9,58±0,53	371,98±8,66
7 дб	35,00±1,32	15,33±0,61	9,83±0,36	421,74±6,28**
1 доба реканалізації	35,17±1,17	15,50±0,56	9,83±0,31	415,46±5,69*
3 доба реканалізації	35,50±1,38	16,83±0,75	9,33±0,33	346,45±9,96 (**)
7 доба реканалізації	35,50±1,18	17,17±0,60	9,17±0,31	328,19±7,19 (**)

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – порівняно з контрольним рівнем;
(**) – $p < 0,01$ – порівняно з 7-денною ПГ.

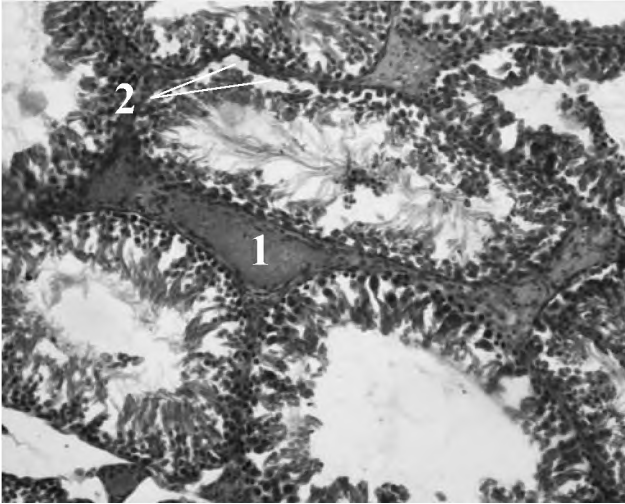


Рис. 4. Венозне повнокров'я (1), дегенерація та відшарування епітелію від оболонки канальців (2). Гістологічний зріз яєчка щура через 1 добу після реканалізації ворітної вени з попереднім 7-денним моделюванням портальної гіпертензії. Забарвлення гематоксилином і еозином. x 240.

товірною і складала 22 і 12 % відповідно, що вказувало на наростаюче розширення просвіту судин. Водночас спостерігали незначне розширення яєчкових вен з помірним повнокров'ям та капіляростазам. Часткове відновлення кровообігу сприяло посиленню проліферативних процесів у клітинах епітелію канальців (рис. 5). Сім'яні канальці були виповнені клітинами сперматогенного епітелію з дещо потовщеною власною оболонкою (рис. 6).

Отже, результати проведеного дослідження дозволяють зробити висновок, що при портальній гіпертензії з наступною реканалізацією ворітної вени нирки більше страждають від розладів як центральної, так і зумовленою її станом органної гемодинаміки, ніж яєчка, і їх судинні реакції відповідно є більш активни-

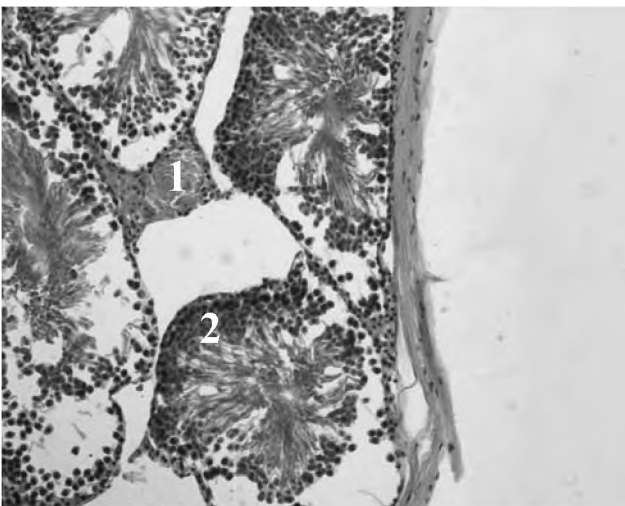


Рис. 5. Венозне повнокров'я (1), посилення проліферативних процесів у сперматогенному епітелії (2). Гістологічний зріз яєчка щура через 3 доби після реканалізації ворітної вени з попереднім 7-денним моделюванням портальної гіпертензії. Забарвлення гематоксилином і еозином. x 280.

ми. Однак ступінь пошкодження судин і паренхіми як нирок, так і яєчок неоднаковий у різні періоди експерименту. Порушення органного ниркового кровообігу на тлі ПГ з наступною реканалізацією спочатку призводить до висхідної вазоконстрикції всіх судинних порядків. Це супроводжується поглибленням морфофункціональних змін в їх судинах. На 3 та 7 доби реканалізації показники індексу Вогенворта поступово знижуються у бік контрольних величин. Це сприяє розвитку оборотних процесів у судинах та паренхімі нирок, але повного відновлення структур не відбувається. В подальшому це може бути причиною розвитку ниркової недостатності. Такий стан може бути зумовлений не тільки гемодинамічними впливами, але й токсичними в результаті ураження печінки при портальній гіпертензії як прояв синдрому печінково-ниркової недостатності [17].

Щодо порушення органного яєчкового кровообігу на тлі ПГ з наступною реканалізацією ворітної вени, то на 1 добу відбувається вазодилатація крупних судин з одночасним звуженням дрібних артерій та наступним переходом до поступової вазоконстрикції артерій білкової оболонки з вазодилатацією середніх та дрібних артерій, що якраз і були характерним для 3 та 7 діб експерименту. Такі реакції, з одного боку, можуть бути спрямовані на пом'якшення гемодинамічного удару, що виникає внаслідок раптового відновлення портальної перфузії, з іншого – розширення середніх і дрібних артерій може бути оцінено як ознаку поліпшення органного кровообігу, а підвищення тону артерій білкової оболонки разом із значною довжиною яєчкової артерії можуть відігравати при цьому буферну роль. Разом з тим, повернення показників ІВ майже до контрольних цифр може бути свідченням меншої залежності кровеносного русла яєчок від загальних гемодинамічних змін, що виникають при портальній гіпертензії. Одним із чинників такої реакції тут також може бути значна довжина яєчкової артерії, що значно впливає на формування судинно-

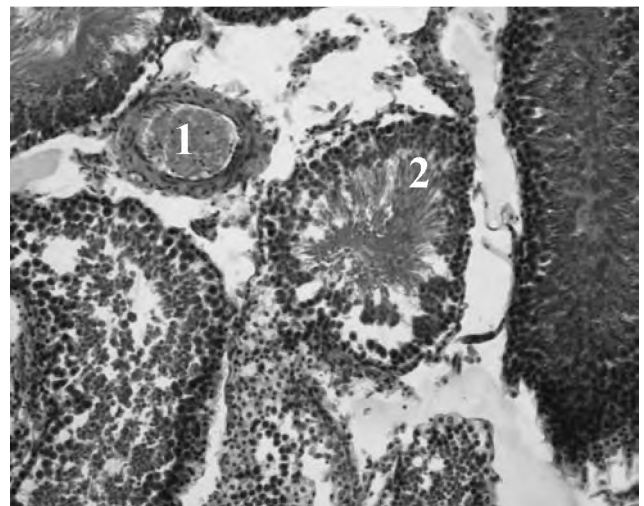


Рис. 6. Просвіт артерії, заповнений еритроцитами (1), проліферація епітелію сім'яних канальців (2). Гістологічний зріз яєчка щура через 7 діб після реканалізації ворітної вени з попереднім 7-денним моделюванням портальної гіпертензії. Забарвлення гематоксилином і еозином. x 160.

го опору і регулювання яєчкового кровообігу згідно з законом Пуазейля [7].

ВИСНОВКИ 1. Портальна гіпертензія викликає відчутні зміни з боку судинних русел і тканин нирок та яєчок.

2. Декомпресія ворітної вени супроводжується частковим відновленням морфофункціонального стану судин та паренхіми нирок і яєчок.

3. Менш вразливі до гемодинамічних впливів яєчка з більш ефективним розвитком оборотних змін, що може бути зумовлено буферною роллю довгої яєчкової артерії.

4. Більша вразливість ниркової тканини і менша інтенсивність оборотних процесів у них може бути наслідком більшої чутливості органа до гіпоксії з одночасними токсичними впливами з боку печінки як прояву синдрому печінково-ниркової недостатності.

Перспективи подальших досліджень Отримані результати можуть бути використані для розробки та оцінки нових методів корекції портальної гіпертензії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдосьєв Ю. В. Рентгеноваскулярна хірургія портальної гіпертензії при цирозі печінки : дис. ... канд. мед. наук 14.01.03 / Авдосьєв Ю. В. – 2003.
2. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 382 с.
3. Борисов А. Е. Эндоваскулярное внутривенное портокавальное шунтирование / А. Е. Борисов, В. К. Рыжков // Хирургия. – 2002. – № 6. – С. 34–37.
4. Декл. пат. України № 60262. Пристрій для дозованого звуження судин / І. Є. Герасимюк, І. В. Пилипко, Л. О. Островська; Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – № u201015339; заявл. 20.12.2010; опубл. 10.06.2011; Бюл. № 11.
5. Ерамишанцев А. К. Прошлое и настоящее хирургии портальной гипертензии: взгляд на проблему / А. К. Ерамишанцев // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – Т. 11, № 4. – С. 75–77.
6. Зурбаев Н. Т. К вопросу о целесообразности спленэктомии при декомпрессии портальной системы у детей с внутривенной портальной гипертензией / Н. Т. Зурбаев,

В. М. Сенякович, В. Т. Строкова // *Анналы хирургии*. – 2005. – № 3. – С. 44–50.

7. Колчунов В. І. Теоретична та прикладна гідромеханіка : навч. посібн. – К. : НАУ, 2004. – 336 с.

8. Котенко О. Г. Гемодинамика печени при портальной гипертензии / О. Г. Котенко // *Врачебное дело*. – 2000. – № 6. – С. 29–33.

9. Мишина Т. П. Центральная гемодинамика у детей, оперированных по поводу внепеченочной портальной гипертензии / Т. П. Мишина, А. Ю. Разумовский, В. Е. Рачков // *Хирургия*. – 2002. – № 1. – С. 40–44.

10. Паліброда Н. М. Ефективність застосування карведилолу у хворих на цироз печінки з синдромом портальної гіпертензії / Н. М. Паліброда, О. І. Федів, Н. І. Буймістр // *Гастроентерологія : міжвідомчий збірник*. – Дніпропетровськ, 2005. – Вип. 36. – С. 585–589.

11. Декомпенсований цироз печінки / [В. І. Русин, В. О. Сипливий, А. В. Русин та ін.] – Ужгород : BETA – Закарпаття, 2006. – 232 с.

12. Саенко В. Ф. Трансплантация печени / В. Ф. Саенко, О. Г. Котенко // *Трансплантологія*. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 44–49.

13. Шалимов А. А. Парциальное портосистемное шунтирование и его гемодинамические последствия / А. А. Шалимов, Н. Я. Калита, О. Г. Котенко // *Клінічна хірургія*. – 2000. – № 5. – С. 5–7.

14. Шалимов А. А. Спланхическое кровообращение после наложения ДСРА при циррозе печени / А. А. Шалимов, Н. Я. Калита, О. Г. Котенко // *Клінічна хірургія*. – 1999. – № 5. – С. 8–13.

15. Тромбофилия и внепеченочная портальная гипертензия / А. Г. Шерцингер, Е. А. Киценко, Е. Д. Любимый, Е. В. Дмитренко // *Первая международная конференция по торакоабдоминальной хирургии* – М., 2008. – С. 177.

16. Шорманов И. С. Сосудистая система почек при стенозе легочного ствола с различным уровнем компенсации кровообращения / И. С. Шорманов // *Бюлетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2004. – Т. 137, № 3. – С. 332–335.

17. Lenz K. Hepatorenal syndrome: Is it central hypovolemia, a cardiac disease, or part of gradually developing multiorgan dysfunction? / K. Lenz // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – P. 263–265.

18. Mamiya Y. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt / Y. Mamiya, H. Kanazawa, Y. Kimura // *Hepatol. Res.* – 2004. – № 3. – P. 162–168.

Отримано 30.10.12

РІВЕНЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ТА NO-СИНТАЗИ ПРИ ГОСТРОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ ТА ЗА УМОВИ ВВЕДЕННЯ МОДУЛЯТОРІВ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ

РІВЕНЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ТА NO-СИНТАЗИ ПРИ ГОСТРОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ ТА ЗА УМОВИ ВВЕДЕННЯ МОДУЛЯТОРІВ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ – Вивчали зміни вмісту прозапальних цитокінів, NO-синтази та продуктів метаболізму оксиду азоту при експериментальному гепатиті та на тлі застосування модуляторів його синтезу. Встановлено, що при гострому токсичному ураженні печінки спостерігають зниження вмісту стабільних метаболітів NO в печінці та наростання їх концентрації в крові, зменшення рівня eNOS з вираженням наростанням кількості iNOS та концентрації прозапальних цитокінів. Прекурсори оксиду азоту сприяють активації синтезу NO, зниженню вмісту прозапальних цитокінів та експресії індукцибельної iNOS, при цьому спостерігають зростання вмісту eNOS. Застосування неселективного блокатора NOS L-NAME призводить до зниження рівня NO_2^- та NO_3^- , концентрації eNOS та iNOS на тлі високого рівня IL-1 β , IL-6 та TNF- α . Блокування iNOS-індукованого синтезу NO призводить до зміни вмісту нітрит- і нітрат-аніонів та зниженні активності iNOS як у крові, так і в печінці. Аміногуанідин при токсичному гепатиті знижує концентрацію IL-1 β , а мелатонін – IL-1 β і TNF- α .

УРОВЕНЬ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И NO-СИНТАЗЫ ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ И В УСЛОВИИ ВВЕДЕНИЯ МОДУЛЯТОРОВ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА – Изучали изменения содержания провоспалительных цитокинов, NO-синтазы и продуктов метаболизма оксида азота при экспериментальном гепатите и на фоне применения модуляторов его синтеза. Установлено, что при остром токсическом поражении печени наблюдается снижение содержания стабильных метаболитов NO в печени и нарастание их концентрации в крови, уменьшение уровня eNOS с выраженным нарастанием количества iNOS и концентрации провоспалительных цитокинов. Прекурсоры оксида азота способствуют активации синтеза NO, снижению содержания провоспалительных цитокинов и экспрессии индукцибельной iNOS, при этом наблюдается рост содержания eNOS. Применение неселективного блокатора NOS L-NAME приводит к снижению уровня NO_2^- и NO_3^- , концентрации eNOS и iNOS на фоне высокого уровня IL-1 β , IL-6 и TNF- α . Блокирование iNOS-индуцированного синтеза NO приводит к изменению содержания нитрит- и нитрат-анионов и снижению активности iNOS как в крови, так и в печени. Аминогуанидин при токсическом гепатите снижает в крови концентрацию IL-1 β , а мелатонин – IL-1 β и TNF- α .

PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND NO-SYNTHASE LEVEL AT ACUTE TOXIC HEPATITIS AND USAGE OF NITRIC OXIDE MODULATORS – We studied the changes in the content of proinflammatory cytokines, NO-synthase and metabolic products of nitric oxide in experimental hepatitis and during treatment with modulators of its synthesis. In acute toxic liver injury a reduction of stable NO metabolites in the liver and an increase of their concentration in blood, decreasing eNOS with a significant increase of iNOS and concentrations of proinflammatory cytokines were observed. Nitric oxide precursors contribute to the activation of synthesis NO, reduce the content of proinflammatory cytokines and inducible expression of iNOS, while content of eNOS increase. The usage of non-selective NOS blocker L-NAME leads to the reduction of NO_2^- and NO_3^- , eNOS and iNOS concentration on the background of high IL-1 β , IL-6 and TNF- α level. Blocking iNOS-induced NO synthesis leads to changes in the capacity of nitrite and nitrate anions and reduces activity of iNOS in the liver and blood. Aminoguanidine in toxic hepatitis reduces IL-1 β concentration in blood, melatonin - IL-1 β and TNF- α .

Ключові слова: гепатит, оксид азоту, цитокіни.

Ключевые слова: гепатит, оксид азота, цитокины.

Key words: hepatitis, nitric oxide, cytokines.

ВСТУП Цитокіни – це ендогенні, біологічно активні поліпептидні медіатори, що являють собою обширну гетерогенну групу низькомолекулярних, неспецифічних стосовно антигенів, білків-глікопротеїдів, які продукуються активованими клітинами різних типів, у тому числі макрофагами і купферівськими клітинами печінки, у відповідь на зовнішній позаклітинний стимул і беруть участь у формуванні та регуляції захисних реакцій організму [1]. Гепатоцити дуже чутливі до дії цитокінів, так як містять на своїй поверхні цілий ряд специфічних рецепторів, через які здійснюється регуляція процесів білкового синтезу, проліферації, диференціації, спеціалізованого функціонування та апоптозу клітин печінки [2].

Згідно з даними літератури, у відповідь на пошкодження тканини печінки і запалення, індуковане різноманітними ксенобіотиками, в тому числі чотирихлористим вуглецем, синтезується велика кількість оксиду азоту. Більшість дослідників значне підвищення концентрації NO пов'язує з активацією індукцибельної NO-синтази [3]. Відомо, що дана ізоформа ферменту активується едотоксинами та прозапальними цитокінами. Результати експериментальних досліджень показали, що ураження печінки тетрахлорметаном супроводжувалося підвищенням експресії печінкової mRNA TNF- α і самого TNF- α в сироватці крові, одночасно зі зростанням вмісту білка індукцибельної NO-синтази в печінці, а прозапальний IL-1 сам може бути ефективним стимулятором iNOS в гепатоцитах [4, 5].

Метою нашого дослідження стало вивчення взаємодії систем прозапальних цитокінів та L-аргінін – NO в розвитку гострого токсичного ураження печінки. З'ясування ролі оксиду азоту в патогенезі ураження здійснювали шляхом застосування попередників та блокаторів його утворення.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проводили на 36 білих щурах-самцях. Гострий токсичний гепатит моделювали одноразовим внутрішньочеревним введенням тетрахлорметану в розрахунок 2 г/кг маси тіла у вигляді 50 % олійного розчину на оливковій олії [6, 7]. Коригуючі чинники: попередники синтезу оксиду азоту L-аргінін (25 мг/кг), L-аргініну L-глутамату (препарат “Глутаргін” фірми “Здоров’я”) (L-A-L-Г) (45 мг/кг), неселективний блокатор NO-синтази L-NAME (10 мг/кг), селективні інгібітори iNOS аміногуанідин (10 мг/кг) та мелатонін (10 мг/кг) – вводили інтраперитонеально, один раз на добу, щоденно протягом 2 днів. Контрольній групі тварин вводили відповідний об’єм оливкової олії та ізотонічного розчину. Декапітацію тварин проводили під кетаміновим наркозом через 24 год після останнього введення засобів корекції. У сироватці крові за допомогою стандартних наборів реак-

тивів "Філісіт діагностика" (Україна) визначали активність АлАТ, АсАТ. У крові та печінці визначали вміст стабільних продуктів метаболізму оксиду азоту нітрита нітрат-аніонів (NO_2^- та NO_3^-) за методом Гріна, в модифікації І. О. Кіселика [8, 9]. Імуноферментним методом (ІФА) за допомогою тест-систем фірми "USCN Life Science Inc" в гепатоцитах та сироватці визначали експресію ендотеліальної (eNOS) та індукцибельної (iNOS) NO-синтаз. Імуноферментним методом за допомогою тест-систем фірми "USCN Life Science Inc", адаптованих до виду піддослідних тварин, у сироватці крові щурів визначали рівень прозапальних цитокінів: інтерлейкіну-1 β (IL-1 β), інтерлейкіну 6 (IL-6) та фактора некрозу пухлин- α (TNF- α).

Статистичну обробку одержаних даних виконували за допомогою Origin 7.5 (OriginLab Corp., США) та Microsoft Excel XP. Порівняння отриманих величин проводили з використанням t-критерію Стюдента та методом однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Зміни вважали достовірними при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Про розвиток гострого токсичного ураження печінки судили за зміною активності маркерних ферментів ураження печінки. Встановлено, що у щурів із CCl_4 -ураженням вміст у крові АлАТ був вищим в 2,5 раза, АсАТ – на 86,3 % порівняно з контролем. Відомо, що співвідношення величин АсАТ/АлАТ (коефіцієнт де Рітіса) вказує на природу пошкодження та при ураженні печінки становить більше 1, в нашому випадку він складає $2,83 \pm 0,11$. Таке значне підвищення активності амінотрансфераз зумовлене, на нашу думку, масивним пошкодженням мембран гепатоцитів та виходом ферментів у міжклітинне середовище з пошкоджених ділянок органа.

Все це відбувається на тлі зміни вмісту стабільних метаболітів L-аргініну в синтазному циклі його перетворення. Так, на 3 день експерименту ми спостерігали

ли зростання вмісту NO_2^- в сироватці крові у 2,7 раза, а в печінці його концентрація не змінювалася порівняно з контрольною групою піддослідних тварин. Рівень NO_3^- у крові та печінці знижувався на 18,1 та 22,5 % відповідно (табл. 1).

Проаналізувавши вищезазначені показники, можна стверджувати, що гостре токсичне ураження тетрахлорметаном супроводжується зниженням вмісту стабільних метаболітів NO в ураженому органі та значним його зростанням у сироватці крові. Такі результати певною мірою корелюють із вмістом ізоформ NOS в досліджуваних середовищах. Проведені дослідження показали, що концентрація індукцибельної форми ферменту зростає як у печінці (в 4,9 раза), так і у крові (в 6,3 раза), а ендотеліальної знижується (на 61,8 та 45,9 % відповідно) (табл. 2). Ми встановили наявність середньої сили кореляційної залежності між вмістом нітрита-аніону та eNOS в печінці ($r=0,56$).

Результати імуноферментних досліджень свідчать, що CCl_4 -гепатит характеризується вираженою імунною відповіддю на потрапляння токсичного агента, про що свідчить зростання, порівняно з контролем, рівня прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6, TNF- α в 5,5; 5,2 та 31,4 раза у сироватці крові (рис. 1).

Активізація iNOS та наростання синтезу оксиду азоту може бути результатом зростання вмісту прозапальних цитокінів. Наше припущення підтверджено встановленням тісного прямого кореляційного зв'язку між вмістом TNF- α та iNOS в крові ($r=0,89$), а також між вмістом NO_2^- та TNF- α ($r=0,94$).

Встановлено, що введення L-аргініну та L-аргініну L-глутамату (глутаргіну) тваринам із токсичним ураженням печінки тетрахлорметаном супроводжувалось покращанням показників, які вивчали.

При аналізі змін під впливом прекурсорів синтезу NO маркерних показників цитолізу встановлено, що рівні АлАТ, АсАТ у сироватці крові при корекції L-аргініном

Таблиця 1. Вміст нітрит- та нітрат-аніонів при CCl_4 -гепатиті та введенні модуляторів синтезу NO ($M \pm m$, $n=6$)

Серія дослідів	Показник			
	кров (мкмоль/л)		печінка (мкмоль/кг)	
	NO_2^-	NO_3^-	NO_2^-	NO_3^-
Контроль	$1,17 \pm 0,06$	$10,21 \pm 0,07$	$2,19 \pm 0,15$	$8,77 \pm 0,26$
CCl_4	$3,18 \pm 0,26$ $p < 0,005$	$8,36 \pm 0,18$ $p < 0,005$	$1,80 \pm 0,18$ $p > 0,05$	$6,79 \pm 0,24$ $p < 0,01$
CCl_4 + L-аргінін	$4,05 \pm 0,23$ $p < 0,005$ $p_1 < 0,05$	$7,74 \pm 0,18$ $p < 0,005$ $p_1 > 0,05$	$2,38 \pm 0,18$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	$10,22 \pm 0,15$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,005$
CCl_4 + L-A-L-Г	$4,42 \pm 0,14$ $p < 0,005$ $p_1 < 0,01$	$7,41 \pm 0,11$ $p < 0,005$ $p_1 < 0,005$	$2,24 \pm 0,04$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	$10,83 \pm 0,43$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$
CCl_4 + L-NAME	$2,07 \pm 0,20$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	$6,36 \pm 0,25$ $p < 0,005$ $p_1 < 0,005$	$1,26 \pm 0,07$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	$6,02 \pm 0,15$ $p < 0,005$ $p_1 < 0,05$
CCl_4 + аміногуанідин	$2,55 \pm 0,07$ $p < 0,005$ $p_1 < 0,05$	$6,54 \pm 0,24$ $p < 0,005$ $p_1 < 0,01$	$1,52 \pm 0,09$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	$8,74 \pm 0,25$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
CCl_4 + мелатонін	$1,98 \pm 0,17$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	$5,92 \pm 0,05$ $p < 0,005$ $p_1 < 0,005$	$1,88 \pm 0,07$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	$9,01 \pm 0,45$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$

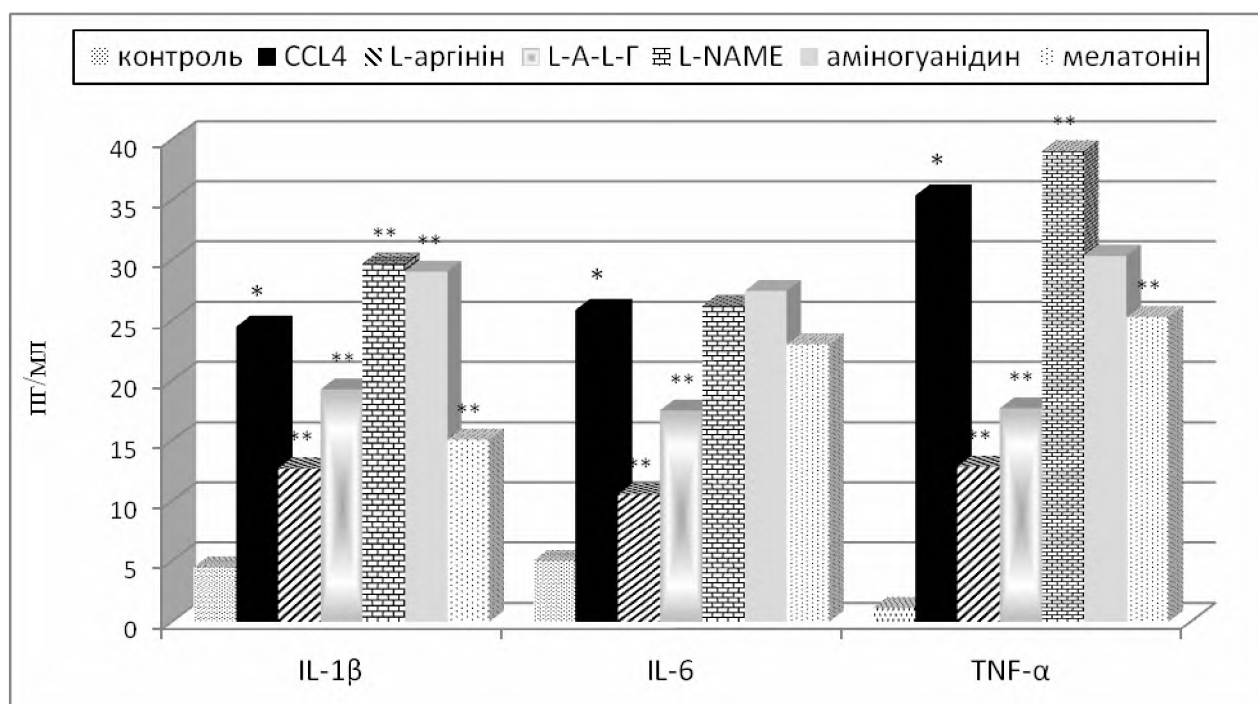
Примітки. У цій і наступних таблицях:

1. p – достовірність відносно контролю;

2. p_1 – достовірність відносно групи тварин з CCl_4 -гепатитом.

Таблиця 2. Вміст eNOS та iNOS у гепатоцитах та сироватці крові за введення синтезу NO при токсичному гепатиті ($M \pm m$, $n=6$)

Група тварин	Показник			
	сироватка крові		печінка (1 мл – 1×10^6 клітин)	
	eNOS Од/мл	iNOS нг/мл	eNOS Од/мл	iNOS нг/мл
Контроль	2,33±0,26	15,38±0,82	3,79±0,17	2,30±0,34
CCl ₄	1,27±0,07 $p < 0,05$	96,51±5,21 $p < 0,001$	1,26±0,20 $p < 0,01$	11,28±0,79 $p < 0,001$
CCl ₄ + L-аргінін	3,43±0,20 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	53,54±1,74 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	2,26±0,20 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	7,20±0,34 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
CCl ₄ + L-A-L-Г	3,45±0,29 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	57,80±0,91 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	2,85±0,19 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$	5,56±0,26 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
CCl ₄ + L-NAME	0,93±0,10 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	23,20±1,50 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$	0,82±0,09 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	2,74±0,12 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$
CCl ₄ + аміногуанідин	1,28±0,08 $p < 0,01$ $p_1 > 0,1$	27,7±1,02 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	1,63±0,12 $p < 0,01$ $p_1 > 0,1$	3,28±0,26 $p > 0,05$ $p_1 < 0,001$
CCl ₄ + мелатонін	1,72±0,21 $p > 0,1$ $p_1 > 0,05$	38,88±3,06 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	2,05±0,13 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	4,76±0,34 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$

Рис. 1. Вміст прозапальних цитокінів у сироватці крові тварин з токсичним ураженням печінки CCl₄ та за умови введення модуляторів синтезу оксиду азоту.

були нижчими, порівняно з аналогічними показниками в групі тварин із ураженням, на 31,9 і 11,6 % і на 40,4 та 24,2 % відповідно при введенні L-аргінину та L-глутамату.

При застосуванні L-аргінину та L-глутамату вказані позитивні зміни показників, що характеризують стан печінки, супроводжувались активацією синтезу оксиду азоту, про що свідчило зростання кількості його стабільних метаболітів NO₂⁻ та NO₃⁻ у печінці (на 24,8 та 59,4 %), порівняно з групою тварин з CCl₄-ураженням, в яких корекцію не проводили. Вміст нітрит-аніо-

ну в сироватці крові за умови введення L-аргінину та L-глутамату на 3 день експерименту зростає на 27,4 та 38,9 %, а рівень нітратів знижується на 7,5 та 11,4 % (табл. 1). Ми спостерігали однонаправлений характер впливу досліджуваних речовин на вміст ізоформ NO-синтази як в крові, так і у печінці. Результати проведених нами імуноферментних досліджень показали, що застосування L-аргінину та L-A-L-G призводить до зростання вмісту eNOS в гепатоцитах при ураженні тетрахлорметаном на 55,9 та 97,1 % з одночасним

зниженням iNOS на 36,1 та 50,4 % відповідно. Однак активність індуцибельної форми ферменту залишалась вищою від показників контролю в 3,1 та 2,4 раза (табл. 2). У сироватці крові ми спостерігали аналогічну тенденцію. Індуцибельна NO-синтаза знижувалася на 24,8 та 18,8 % при введенні L-аргініну та глутаргіну, але залишалась в 2,1 та 2,3 раза вищою порівняно з контрольною групою тварин. Ендотеліальна ізоформа ферменту зростала в 2,7 та 2,7 раза відповідно до досліджуваних речовин та порівняно з показниками в щурів, у яких корекцію не проводили. Причому при застосуванні обох попередників синтезу NO її активність дещо перевищувала показники контролю.

Зменшення активності iNOS відбувається на тлі достовірного зниження вмісту в сироватці крові прозапальних цитокінів. Так, при введенні L-аргініну вміст IL-1 β , IL-6 та TNF- α знижується на 48,2; 59,2 та 63,7 %, при застосуванні глутаргіну на 21,3; 32,2 та 49,9 % відповідно (рис. 1).

У результаті проведених досліджень встановлено, що застосування неселективного інгібітора конститутивної та індуцибельної ізоформ NO-синтази N-нітро-L-аргініну метилового ефіру (L-NAME) при токсичному CCL₄-ураженні печінки призвело до ще більшого поглиблення патологічного процесу. Так, за повторного введення L-NAME жоден із аналізованих показників цитолізу не відрізнявся від аналогічних у тварин з CCL₄-гепатитом ($p > 0,05$), однак перевищував контрольні значення: АлАТ в 2,9 та АсАТ у 1,9 раза.

Встановлено, що при застосуванні L-NAME знижується концентрація стабільних метаболітів NO₂⁻ та NO₃⁻ у сироватці крові (на 35,1 та 24,0 %) та печінці (на 29,8 та 11,4 %).

Вміст ендотеліальної форми синтази оксиду азоту при введенні інгібітора NOS знижується у сироватці крові та печінці на 26,8 та 43,7 %, порівняно з групою тварин без корекції, і є на 60,4 та 78,5 % нижчим від контрольних показників, що вказує на майже повну інактивацію ферменту, особливо в ураженому органі.

Концентрація індуцибельної форми NO-синтази в даній групі тварин також знижується як у сироватці крові, так і у печінці на 76,0 та 75,7 % відповідно. Разом з тим, слід зазначити, що цей показник в крові залишається на 50,8 % вищим, а у печінці є аналогічним до контрольних значенням (табл. 2).

На тлі інгібування утворення NO-концентрація прозапальних цитокінів IL-1 β та TNF- α продовжує зростати, порівняно з CCL₄-гепатитом (на 21,2 та 10,4 %), а вміст IL-6 залишається на рівні ураження (рис. 1).

Блокування активності індуцибельної NO-синтази за допомогою селективних її інгібіторів аміногуанідину та мелатоніну призводить до лише часткового покращання функціонального стану печінки, на що вказують результати біохімічних та гістологічних досліджень.

Так, при аналізі змін маркерних показників цитолізу в сироватці крові під впливом аміногуанідину та мелатоніну встановлено, що рівень АлАТ був нижчим на 14,1 та 33,3 %, порівняно з аналогічними показниками у групі тварин із гепатитом, та залишався значно вищим від контрольних значень. Активність АсАТ за умови введення досліджуваних інгібіторів індуцибельної NO-синтази знижувалася на 19,5 та 29,5 %.

Як свідчать отримані результати, аміногуанідин та мелатонін при токсичному гепатиті спричиняли гальмування синтезу оксиду азоту в крові, на що вказувало зменшення концентрації стабільних метаболітів NO: NO₂⁻ на 20,0 та 37,9 %; NO₃⁻ на 21,8 і 29,2 %, порівняно з групою тварин із контрольною патологією (табл. 1). Причому вміст нітрат-аніону за умови введення мелатоніну в крові повертався до контрольних значень. Вплив блокаторів iNOS на вміст нітрит- та нітрат-аніону в печінці був неоднозначним. Так, за умови введення аміногуанідину відбувалося подальше, порівняно з ураженням, зниження вмісту NO₂⁻ на 15,5 %, рівень NO₃⁻ зростав на 28,4 %. За повторного введення мелатоніну тваринам з тетрахлорметановим гепатитом на 3 день експерименту вміст NO₂⁻ вірогідно не відрізнявся від групи тварин з контрольною патологією та знаходився на рівні контрольних значень. Концентрація нітрат-аніону в цій серії дослідів зростала на 32,6 % порівняно з CCL₄-гепатитом та з її відновленням до показника інтактних щурів (табл. 1).

Обидва досліджувані препарати вірогідно не змінювали концентрацію ендотеліальної ізоформи NO-синтази при ураженні CCL₄ як у крові, так і в печінці порівняно з групою тварин без корекції (табл. 2). Аміногуанідин та мелатонін достовірно знижували вміст індуцибельної NOS у крові на 71,3 та 59,7 %, у печінці на 70,6 та 57,8 % (табл. 2).

Рівень прозапальних цитокінів за селективного блокування iNOS залишався достатньо високим. Так, введення аміногуанідину достовірно не змінювало концентрації IL-6 та TNF- α в сироватці крові, а вміст IL-1 β знижувався (на 38,4 %) порівняно з контрольною патологією, однак перевищував (у 3,4 раза) показник контролю. Мелатонін зумовлював вірогідне зниження вмісту IL-1 β і TNF- α (на 38,4 та 28,5 %), не впливаючи на рівень IL-6 (рис. 1). Те, що мелатонін на відміну від іншого інгібітора iNOS аміногуанідину впливає не тільки на IL-1 β , а й на інший прозапальний цитокін TNF- α , може бути зумовлена здатністю цього гормону взаємодіяти з Toll-подібними рецепторами TLR3 та TLR4, що відіграють ключову роль в ініціації імунної відповіді [10].

Таким чином, результати наших досліджень показали, що при гострому токсичному ураженні печінки відбувається викид імуннекомпетентними клітинами значної кількості прозапальних цитокінів, що зумовлює активацію індуцибельної NO-синтази та вироблення значної кількості агресивного оксиду азоту. Інгібування його синтезу, за допомогою селективних інгібіторів iNOS, зумовлювало деяке покращання функціонального стану ураженого органа. Така частковість впливу наштовхує на думку про можливий протективний вплив цієї молекули в умовах гострого токсичного ураження. Так, за даними J. D. Laskin et al. (2001), збільшення продукції NO в ендотеліальних клітинах печінки при токсичному пошкодженні є вкрай необхідним для забезпечення явища «робочої гіперемії». При розширенні судин відбувається спрямований на відновлення порушених функцій перерозподіл кисню і пластичних ресурсів [11].

Встановлений нами кореляційний зв'язок між вмістом нітрит-аніону та eNOS в печінці може слугувати підтвердженням того, що при гострому токсич-

ному гепатиті відбувається зниження протективного eNOS-індукованого синтезу оксиду азоту. Повне блокування синтезу NO синфазним шляхом вело до поглиблення ураження печінки, що підтверджує протективну дію оксиду азоту в умовах токсичного гепатиту. Збільшення біодоступності NO шляхом введення його попередників спричинює зниження викиду прозапальних цитокінів та чинить гепатопротекторну дію.

ВИСНОВКИ 1. У патогенезі гострого токсичного гепатиту відіграє роль порушення цитокінового профілю та системи L-аргінін-оксид азоту. Про це свідчить зниження вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту в печінці та наростання їх концентрації в крові, зменшенні рівня ендотеліальної NO-синтази як в крові, так і у печінці з вираженим наростанням вмісту індукбельної форми ферменту в обох досліджуваних середовищах та прозапальних цитокінів у сироватці крові. Встановлено наявність прямої кореляційної залежності між вмістом нітрит-аніону та eNOS в печінці, TNF- α та iNOS, NO₂ та TNF- α в крові.

2. Прекурсори синтезу оксиду азоту при гострому токсичному ураженні печінки сприяють відновленню стану ураженого органа, що відбувається на тлі активації синтезу оксиду азоту, зниження вмісту прозапальних цитокінів та експресії індукбельної iNOS, при цьому спостерігається зростання вмісту ендотеліальної форми ферменту.

3. Повне інгібування ферментативного синтезу оксиду азоту шляхом застосування неселективного блокатора NOS L-NAME при гострому токсичному гепатиті призводить до подальшого поглиблення ураження печінки, про що свідчить зниження рівня його стабільних метаболітів, концентрації ендотеліальної та індукбельної форм NO-синтаз та високий рівень досліджуваних прозапальних цитокінів.

4. Встановлено, що блокування активності iNOS за допомогою селективних її інгібіторів призводить до часткового відновлення стану клітин печінки, на що вказує зниження активності ферментів цитолізу. Все це відбувається на тлі зміни вмісту нітрит- і нітрат-аніонів та зниженні активності iNOS як у крові, так і у печінці. Аміногуанідин знижує концентрацію IL-1 β , а

мелатонін – IL-1 β і TNF- α (на 38,4 та 28,5 %), не впливаючи на рівень IL-6.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Тодоріко Л. Д. Цитокіни – нова система регуляції захисних реакцій організму, їх роль у формуванні запалення / Л. Д. Тодоріко, К. В. Рихліцька // Клін. та експер. патологія. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 91–94.
2. Ramadori G. Cytokines in Liver / G. Ramadori, T. Armbrust // Eur. J. Gastroent. Hepatol. – 2001. – Vol. 13, N. 7. – P. 777–784.
3. NO as an indicator of portal hemodynamics and the role of iNOS in increased NO production in CC1₄-induced liver cirrhosis / M. Mizumoto, S. Arii, M. Furutani [et al.] // J. Surg. Res. – 1997. – Vol. 70, № 2. – P. 124–133.
4. Kuo P. C. Nitric oxide and acetomeniphen-Mediated Oxidative Injuri: Modulation of Interleukin -1 – induced Nitric Oxide Synthesis in cultured Rat Hepatocytes / P. C. Kuo, R. A. Schoeder, J. Loscalzo // The journal of pharmacology and experimental therapeutics– 1997. – Vol. 282, № 2. – P. 1072–1083.
5. Interleukin-1 – contributes via nitric oxide to the upregulation and functional activity of the zinc transporter Zip 14 (Slc39a14) in murine hepatocytes / L. A. Lichten, J. P. Liuzzi, R. J. Cousins // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2009. – Vol. 296. – P. 860– 867.
6. Janakat S. Optimization of the dose and route of injection, and characterization of the time course of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in the rat / S. Janakat, H. Al-Merie // Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. –2002. – Vol. 48, № 1. – P. 41–44.
7. Губський Ю. И. Коррекция химического поражения печени / Ю. И. Губський – К. : Здоров'я, 1989. – 168 с.
8. Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N] nitrate in biological fluids / L. C. Green, A. W. Davie, J. Glogowski [et al.] // Analyt. Biochem. – 1982. – Vol. 126, № 1. – P. 131–138.
9. Кіселик І. О. Особливості визначення нітратів та нітритів в периферичній крові у хворих на вірусні гепатити та при синдромі жовтяниці іншої етіології / І. О. Кіселик, М. Д. Луцик, Л. Ю. Шевченко // Лабораторна діагностика – 2001. – № 3. – С. 43–45.
10. Kang J.-W. Melatonin protects liver against ischemia and reperfusion injury through inhibition of toll-like receptor signaling pathway / J.-W. Kang, E.-J. Koh S.-M. Lee // J. Pineal Res. – 2011. – Vol. 50. – P. 403–411.
11. Prooxidant and antioxidant functions of nitric oxide in liver toxicity / D. J. Laskin, D. E. Heck, C. R. Gardner, D. L. Laskin // Antioxid Redox Signal. – 2001. – Vol. 3(2). – P. 261–271.

Отримано 09.01.13

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ – В експерименті на щурах із модельованою черепно-мозковою травмою (ЧМТ) та стрептозототин-індукованим цукровим діабетом проведено дослідження цитокінового статусу. Результати дослідження свідчать про дисбаланс в імунному статусі після перенесеної черепно-мозкової травми та цукрового діабету. Моделювання травми на тлі стрептозототинного діабету призводить до посилення дезорганізації системи імунореактивності за рівнями інтерлейкінів-1 β , -2, -4, -10 і TNF- α порівняно з тваринами, яким було нанесено ЧМТ без супутнього цукрового діабету.

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА – В эксперименте на крысах с моделированной черепно-мозговой травмой (ЧМТ) и стрептозототининдуцированным сахарным диабетом проведено исследование цитокінового статуса. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о дисбалансе в иммунном статусе после перенесенной черепно-мозговой травмы и сахарного диабета. Моделирование травмы на фоне стрептозототинного диабета приводит к усилению дезорганизации системы иммунореактивности по уровням интерлейкинов -1 β , -2, -4, -10 и TNF- α по сравнению с животными, которым была нанесена ЧМТ без сопутствующего сахарного диабета.

PECULIARITIES OF CYTOKINE STATUS AT EXPERIMENTAL CRANIOCEREBRAL INJURY ON THE BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS – In the experiment on rats with simulated cranio-cerebral injury (CCI) and streptozotocin-induced diabetes mellitus cytokine status investigation was performed. Results of the study indicate an imbalance in the immune status after undergoing cranio-cerebral injury and diabetes. Modelling of injury on the background of streptozotocin-induced diabetes leads to increased disorganization of immunoreactivity in levels of interleukin-1 β , -2, -4, -10 and TNF- α compared with animals that had been inflicted CCI without concomitant diabetes mellitus.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, цукровий діабет, інтерлейкіни, TNF- α .

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, сахарный диабет, интерлейкины, TNF- α .

Key words: cranio-cerebral injury, diabetes mellitus, interleukins, TNF- α .

ВСТУП Травматичне ураження головного мозку викликає певну послідовність патофізіологічних клітинних реакцій, які запускаються в момент травми, але максимально проявляються у різні часові періоди. Найбільш ранньою є запальна відповідь. Цитокіни є найважливішими медіаторами запальної відповіді організму, потужними імунорегуляторними, про-, антизапальними й імносупресорними агентами. Вже через 24 год після травми спостерігається максимальна інфільтрація ділянки травми поліморфноядерними лейкоцитами, через 24–48 год – пік міграції макрофагів, через 48 год – натуральних кілерів, хелперів і супресорів. Лейкоцити у вогнищі травми виділяють чисельні прямі цитотоксичні фактори і медіатори запалення, що дозволяють підтримувати процес запалення та сприяють його поширенню поза вогнищем ураження. Макрофаги і мікроглія беруть участь у прогресуванні некрозу шляхом вивільнення вільних радикалів і запальних цитокінів – інтерлейкіну-1, -6, туморнекротичного фактора, чинників адгезії тромбоцитів (IL-1, IL-6, TNF- α , PAF відповідно) [4, 5]. Медіатори запалення мають безліч мішеней і як результат – розвиток багаторівневої запальної імунної відповіді [9, 11].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження виконано на 100 статевозрілих безпородних щурах-самцях масою 180–220 г, яких поділено на наступні експериментальні групи: перша – інтактні тварини (контроль), друга – щури, яким моделювали черепно-мозкову травму (ЧМТ), третя – щури з експериментальним цукровим діабетом (ЦД), четверта – щури, яким моделювали ЧМТ на тлі ЦД. Тварин утримували у стандартних умовах віварію на повноцінному харчовому раціоні з вільним доступом до води. Роботу виконували відповідно до правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (European convention the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes – Consul of Europe. Strasbourg, 1986) та загальних принципів експериментів на тваринах, ухвалених І національним конгресом з біоетики [2]. Цукровий діабет викликали одноразовим внутрішньочеревним введенням стрептозототину (Sigma, США) в дозі 60 мг/кг [1]. Діабетиками рахували тварин з рівнем глюкози понад 14–16 ммоль/л. Закрити черепно-мозкову травму моделювали за допомогою розробленої нами методики [7]. Через 3 год, 1 добу, 5 і 14 діб після нанесеної ЧМТ тварин виводили з експерименту в умовах тіопентало-натрієвого наркозу (40 мг/кг) шляхом тотального кровопускання із серця.

Медіаторну функцію цитокінів оцінювали у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу на апараті “Стат Факс Плюс” та діагностичної тест-системи фірми “Вектор Бест” (Росія) згідно з інструкціями виробника. Результати досліджень опрацьовували статистично із застосуванням t-критерію Стьюдента для незалежних виборок.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Ми вивчали динаміку продукції прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β , IL-2) і IL-4, IL-10, що володіють протизапальними властивостями, у різні терміни: період гострої реакції на травму (3 і 24 год) та період ранніх проявів ЧМТ [3] і за умов ЧМТ у поєднанні з ЦД. Результати проведених досліджень наведено у таблиці 1.

Аналізуючи отримані результати, встановлено, що TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4 поступово збільшувались з перших годин після ЧМТ та досягали максимуму в перші доби після травми, після чого зменшувались, проте

Таблиця 1. Вміст цитокінів у крові щурів з черепно-мозковою травмою та цукровим діабетом, M±m

Показник	Контроль (n=10)	ЦД (n=10)	Група	Час після травми			
				3 год (n=10)	24 год (n=10)	5 діб (n=10)	14 діб (n=10)
TNF- α , фг/л	41,37±4,63	116,53±5,76***	ЧМТ	152,48±7,12 ***	186,15±8,41 ***	148,34±8,82 ***	56,52±5,37 *
			ЧМТ+ЦД	211,67±6,82 ^^^ ###	234,90±7,14 ^^ ###	242,44±6,95 ^^###	236,63±6,76 ^^###
IL-1 β , фг/л	13,91±2,15	32,75±3,02***	ЧМТ	29,36±2,82 ***	51,63±3,25 ***	46,71±3,42 ***	22,18±2,06 *
			ЧМТ+ЦД	57,41±3,18 ^^###	70,85±3,47 ^^###	68,06±2,93 ^^###	71,31±3,25 ^^###
IL-2, фг/л	9,27±0,68	17,24±2,15**	ЧМТ	14,52±1,45 **	32,15±2,27 ***	38,54±3,07 ***	17,36±2,70 **
			ЧМТ+ЦД	29,43±1,94 ^^###	34,16±2,75 ^^	39,30±2,64 ^^	38,21±2,80 ^^###
IL-4, фг/л	25,16±2,47	14,92±1,61**	ЧМТ	38,41±3,18 **	52,63±5,74 ***	56,07±5,58 ***	43,52±4,93 **
			ЧМТ+ЦД	10,75±1,53 ###	8,87±1,50^ ###	9,11±1,46^ ###	8,72±0,94 ^^###
IL-10, фг/л	10,65±0,82	7,11±0,76**	ЧМТ	18,73±1,84 ***	30,87±2,62 ***	28,93±2,85 **	19,24±2,41 **
			ЧМТ+ЦД	5,32±0,32 ^###	4,26±0,41 ^^###	4,04±0,28 ^^###	4,45±0,37 ^^###

Примітки:

- * – достовірність змін щодо показників у контрольних тварин;
- # – достовірність змін щодо показників у тварин із ЧМТ;
- ^ – достовірність змін щодо показників у тварин із ЦД (*#^ – p<0,05; **##^ – p<0,01; ***###^^ – p<0,001).

рівень їх не сягав норми. Так, рівень TNF- α статистично вірогідно збільшився в 3,7; 4,5; 3,6 і 1,4 раза відповідно через 3; 24 год, 5 і 14 діб після травми, IL-1 β – в 2,1; 3,7; 3,4 і 1,6 раза відповідно, IL-2 – у 1,6; 3,5; 4,2 і 1,9 раза, IL-4 – 1,5; 2; 2,2 і 1,7 раза, IL-10 – 1,8, 2,9, 2,7 і 1,8 раза відповідно до термінів експерименту.

За умов стрептозотациндуваного ЦД спостерігався виражений дисбаланс цитокінів, який полягав у статистично вірогідному збільшенні TNF- α в 2,8 раза, IL-1 β – у 2,4 раза, IL-2 – в 1,9 раза, проте рівень IL-4 зменшився у 1,7, а IL-10 – в 1,5 раза.

Моделювання ЧМТ на тлі експериментального ЦД супроводжувалося збільшенням TNF- α на 38,8 % на 3 год експерименту, порівняно з тваринами без ЦД, і перевищував на 26,2; 63,4 і 318,7 % відповідно через 1, 5 і 14 діб посттравматичного періоду. Рівень IL-1 β зріс на 95,5; 37,2; 45,7 і 221,5 % порівняно з тваринами після ізольованої ЧМТ відповідно до термінів експерименту. Спостерігалось збільшення IL-2 на 102,7 % через 3 год і на 120 % – через 14 діб після травми щодо показників у травмованих щурів без ЦД. IL-4 був меншим від аналогічних даних при ізольованій ЧМТ на 72; 83,1; 83,7 і 80 % відповідно до термінів посттравматичного періоду, а IL-10 – на 71,6; 86,2; 86 і 76,9 %.

Відомо, що за умов нормальної імунної реакції на запалення або знищення чужорідних або власних пошкоджених тканин відбувається локальне виділення цитокінів, що призводить до перебудови метаболізму та збільшення утворення енергії, активізації захисної реакції у вигляді гіпертермії та інших її проявів, стимуляції регенерації пошкоджених тканин та загоєння ран, захисту клітин від патогенної флори. Розвивається гострофазова реакція, що контролюється прозапальними медіаторами та їх ендогенними антагоністами [5, 8]. За умов критичного стану, коли медіатори утворюються в надлишку і регулюючі системи не здатні

підтримати гомеостаз, домінують деструктивні процеси, відбувається не лише збільшення енергопродукції, а “самоспалення” організму; йде не запальна реакція, що локалізує пошкоджуючий фактор, а капілярний витік рідини з інтерстиціальними набряками; відбувається не стимуляція регенерації і загоєння, а деструкція тканин [6]. Виходячи з гіпотези медіаторного пошкодження функцій і структур, слід вважати, що при критичному стані повинна одночасно виникати недостатність інших органів і систем, а не тільки того, що був підданий первинній агресії [4, 9].

Цитокіни вважаються “новою самостійною системою саморегуляції” імунітету, тісно пов’язаною з нервовою і ендокринною системами гомеостазу. Деякі автори підкреслюють, що саме ретельне вивчення профілю цитокінів у динаміці посттравматичного періоду дасть змогу прогнозувати перебіг травматичної хвороби з розвитком поліорганної недостатності вже в ранні терміни після травми [10].

ВИСНОВКИ Результати проведеного дослідження свідчать про дисбаланс в імунному статусі після перенесеної черепно-мозкової травми та цукрового діабету. Моделювання травми на тлі стрептозотацинового діабету призводить до посилення дезорганізації системи імунореактивності за рівнями інтерлейкінів-1 β , -2, -4, -10 і TNF- α порівняно з тваринами, яким було нанесено ЧМТ без супутнього цукрового діабету.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні гуморальної ланки імунітету за умов експериментальної черепно-мозкової травми та цукрового діабету.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001 р. – 528 с.

2. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
3. Ельський В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев. – Донецк : Изд-во “Новый мир”, 2008. – 140 с.
4. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни / В. Н. Ельський, В. Г. Климовицкий, С. Е. Золотухин [и др.]. – Донецк : “Лебедь”, 2003. – 360 с.
5. Левит Д. А. Острое катаболическое состояние при синдроме системного воспалительного ответа различной этиологии. Попытка клинического анализа / Д. А. Левит, И. Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 2. – С. 9–14.
6. Лихтерман Л. Б. Неврология черепно-мозговой травмы / Л. Б. Лихтерман. – М., 2009. – 500 с.
7. Пат. 74935 Україна, МПК G 09 B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання черепно-мозкової травми / Мерецький В. М.; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – № u2012 06594; заявл. 30.05.2012; опубл. 12.11.2012, Бюл. № 21.
8. Прогностические критерии развития мультиорганной дисфункции у пострадавших с политравмой / Г. Г. Рошин, Н. Р. Малыш, И. П. Шлапак [и др.] // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 27–32.
9. Biological and clinical aspects of IL-6 / T. Hirano, S. Akira., T. Taga [et al.] // Immunol. Today. – 2007. – № 11. – P. 443–449.
10. The effect of traumatic brain injury upon the concentration and expression of interleukin-1 beta and interleukin-10 in the rat / K. Kamm, W. Vanderkolk, C. Lawrence [et al.] // J. Trauma. – 2006. – № 60(1). – P. 152–157.
11. Tumor necrosis factor alpha expression and protein levels after fluid percussion injury in rats: the effect of injury severity and brain temperature / E. A. Vitarbo, K. Chatzipanteli, K. Kinoshita [et al.] // Neurosurgery. – 2004. – № 55(2). – P. 416–424.

Отримано 28.12.12

ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ І СТАН ПЛАЗМАТИЧНИХ МЕМБРАН У ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ПЕРІОДІВ З ТОКСИЧНИМ УРАЖЕННЯМ АЦЕТАМІНОФЕНОМ

ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ І СТАН ПЛАЗМАТИЧНИХ МЕМБРАН У ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ПЕРІОДІВ З ТОКСИЧНИМ УРАЖЕННЯМ АЦЕТАМІНОФЕНОМ – Для вивчення вікових особливостей ефективності застосування тіотриазоліну в тварин з токсичним ураженням ацетамінофеном ми провели дослідження інтенсивності окисації білків, вмісту молекул середньої маси, активності амінотрансфераз плазми крові, а також еритроцитарного індексу інтоксикації у тварин трьох вікових періодів: 3-місячних (статевонезрілі, молоді), 8–10-місячних (статевозрілі дорослі), 18–24-місячних (старі). Токсичне ураження ацетамінофеном моделювали шляхом його внутрішньошлункового введення у дозі 1250 мг/кг (1/2 LD₅₀) у вигляді суспензії в 2 % крохмальному гелі 1 раз на добу протягом 2-х діб. Тіотриазолін вводили внутрішньочеревно у дозі 100 мг/кг з моменту першого введення ацетамінофену. Евтаназію тварин проводили через 24 год, 3 і 5 діб від моменту останнього введення ацетамінофену під тиопенталовим знеболюванням. Проведені дослідження доказали вікові особливості коригуючого впливу тіотриазоліну. Найефективнішим було його застосування в молодих і дорослих тварин, у старих тварин застосування тіотриазоліну мало менший коригуючий вплив на досліджувані показники.

ВЛИЯНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ І СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ МЕМБРАН У КРЫС РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ПЕРИОДОВ С ТОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ АЦЕТАМИНОФЕНОМ – С целью изучения возрастных особенностей эффективности применения тиотриазолина у животных с токсическим поражением ацетамінофеном мы провели исследование интенсивности окисации белков, содержания молекул средней массы, активности аминотрансфераз плазмы крови, а также эритроцитарного индекса интоксикации у животных трех возрастных периодов: 3-месячных (неполовозрелые, молодые), 8–10-месячных (половозрелые, взрослые), 18–24-месячных (старые). Токсическое поражение ацетамінофеном моделировали путем его внутривентрикулярного введения в дозе 1250 мг/кг (1/2 LD₅₀) в виде суспензии в 2 % крахмальном геле 1 раз в сутки в течение 2-х суток. Тиотриазолін вводили внутривентрикулярно в дозе 100 мг/кг с момента первого ввода ацетамінофена. Эвтаназию животных проводили через 24 ч, 3 и 5 суток с момента последнего ввода ацетамінофена под тиопенталовым обезболиванием. Проведенными исследованиями доказано возрастные особенности корригирующего воздействия тиотриазолина. Наиболее эффективным было его применение у молодых и взрослых животных, у старых животных применения тиотриазолина имело меньшее корригирующее воздействие на исследуемые показатели.

INFLUENCE OF THIOTRIAZOLINE ON ENDOGENOUS INTOXICATION INDICES TOXIC AND STATE OF PLASMA MEMBRANES IN RATS OF DIFFERENT AGE PERIOD WITH LESIONS BY ACETAMINOPHEN – To study age-effectiveness of Thiotriazoline in animals with toxic lesions by acetaminophen, we conducted the research of protein oxidation intensity, content molecular with high weight, activity of plasma aminotransferase, and erythrocyte indices of intoxication in animals of three age periods: 3-month-old (sexually immature, young), 8–10 month-old (mature, adult), 18–24-month-old. Toxic damage of acetaminophen was modeled by its intra-gastric administration at a dose of 1250 mg / kg (1/2 LD₅₀) in suspension in 2 % starch gel

one time a day for 2 days. Thiotriazolin was injected intraperitoneally in a dose of 100 mg/kg from the first administration of acetaminophen. Euthanasia of animals was performed after 24 h, 3 and 5 days from the last administration of acetaminophen under thiopental analgesia. Age-related characteristics of corrective impact of Thiotriazoline was proved by this research. The most effective influence of its use was in young and adult animals, for opposite little corrective influence on the studied parameters were shown in old animals.

Ключові слова: токсичне ураження ацетамінофеном, ендогенна інтоксикація, тіотриазолін, вікові періоди.

Ключевые слова: токсическое поражение ацетамінофеном, эндогенная интоксикация, тиотриазолин, возрастные периоды.

Key words: toxic lesion of acetaminophen, endogenous intoxication, Thiotriazoline, age periods.

ВСТУП Вченим України належить пріоритет розробки нового оригінального високоефективного лікарського засобу – “Тіотриазолін” (морфоліній-3-метил-1,2,3-триазолін-5-тіоацетат) [1]. Препарат швидко посів гідне місце серед засобів, які за класифікацією віднесено до таких, що стимулюють метаболічні процеси. Тіотриазолін активує антиоксидантну систему, підвищує компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, зменшує пригнічення процесів окиснення у циклі Кребса зі збереженням резервів АТФ, покращує реологічні властивості крові за рахунок активації фібринолітичної системи. Особливо важливим є дослідження його ефективності при токсичних ураженнях ацетамінофеном, що посідають перше місце серед немедикаментозних уражень печінки. На сьогодні на фармацевтичному ринку спостерігають збільшення номенклатури препаратів як вітчизняного, так і зарубіжного виробництва, що містять ацетамінофен. Ці препарати застосовують у вигляді різноманітних лікарських форм – від таблеток, супозиторіїв до фруктових дитячих сиропів, що робить його зручним для застосування у всіх вікових груп. Як відомо, не лише передозування ацетамінофену, але й застосування його в терапевтичних дозах протягом тривалого часу, а також при дії несприятливих чинників призводять до гострого ураження печінки [9, 17, 18].

Тому метою роботи стало дослідити вплив тіотриазоліну на показники ендогенної інтоксикації і стан плазматичних мембран у щурів за умов отруєння ацетамінофеном у віковому аспекті.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди проведено на 126 щурах-самцях трьох вікових періодів: статевонезрілі (молоді, 3-місячні); статевозрілі (дорослі, 6–8-місячні) і старі (18–24-місячні), яких утримували на стандартному раціоні віварію ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”. Тварин було поділено на 3 групи: перша група – інтактні, друга – тварини із гострим ураженням ацета-

мінофеном, який вводили внутрішньошлункового в дозі 1250 мг/кг маси (0,5 LD₅₀) у вигляді суспензії в 2 % розчині крохмального гелю 1 раз на добу протягом 2 діб [2], третя група – тварини, яким на тлі ураження проводили корекцію тіотриазоліном внутрішньочеревно в дозі 100 мг/кг маси тіла тварини. Евтаназію тварин проводили в умовах знеболювання тіопентал натрієм у дозі 50 мг/кг на 1, 3 і 5 доби від останнього введення ацетамінофену. Всі маніпуляції з експериментальними тваринами виконували із дотриманням правил відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними [7, 16]. Про ступінь ОМБ судили за вмістом альдегідо- та кетоніоходних білків нейтрального та основного характеру в плазмі крові [5].

Ступінь вираженості ендотоксемії оцінювали за вмістом молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові, де МСМ1 – це вміст молекул середньої маси, визначений при довжині хвилі 254 нм, а МСМ2 – при довжині хвилі 280 нм [4], а також вираженістю пошкодження еритроцитарної мембрани розраховували еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) [12]. Функціональний стан плазматичних мембран визначали за активністю аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспаратамінотрансферази (АсАТ) [10] в сироватці крові.

Отриманий в результаті експерименту цифровий матеріал обробляли за допомогою методів варіаційної статистики із використанням програми "Exel Microsoft" [15].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Одними із маркерів ендогенної інтоксикації є продукти пероксидації білків, розпад яких приводить до утворення молекул середньої маси. Застосування тіотриазоліну мало інгібуючий вплив на інтенсивність пероксидного окиснення білків. Ми зафіксували зниження інтенсивності процесів ОМБ у тварин різних вікових категорій (табл.1). Порівняно з ураженими тваринами, концентрація похідних нейтрального характеру в плазмі крові молодих тварин на 1 добу експерименту становила 90,9 %, 3 – 90,6 %, а до 5 знизилась до 80,4 %, що достовірно нижче, ніж у контрольних тварин. Похідні основного характеру зазнавали аналогічних змін і були достовірно нижчими на 1 та 5 доби дослідження, однак, порівняно з

інтактними тваринами, показники ОМБ як нейтрального, так і основного характеру були достовірно вищими навіть на 5 добу дослідження. У тварин віком 8–10 місяців ми також зафіксували достовірне зниження ОМБ₃₇₀ на 1 добу експерименту, а до 5 доби цей показник знижувався до рівня інтактних тварин. Поступово нормалізувалась також концентрація ОМБ₄₃₀ і до 5 доби лише на 8 % перевищувала рівень здорових тварин, що достовірно не вірогідно ($p > 0,05$). У 18–24-місячних тварин також спостерігали тенденцію до зниження концентрації окисномодифікованих білків, однак зміни були недостовірними, порівняно з ураженими тваринами, яким корекцію не проводили.

Як засвідчують дані літератури, активні форми ксенобіотиків, зумовлюють не лише пероксидацію ліпідів, але й окиснювальну модифікацію білків [6]. Ініціація останніх є найнебезпечнішою ланкою токсичного пошкодження клітин через інактивацію цитоплазматичних ферментів та мембранних іонних насосів, із наступним запуском різноманітних механізмів руйнування клітин. Крім того, деструкція білків є більш надійним маркером оксидативних пошкоджень тканин, ніж ПОЛ, оскільки продукти окиснювальної модифікації білків більш стабільні, порівняно з пероксидним окисненням ліпідів [3].

Таким чином, застосування тіотриазоліну по-різному впливало на показники вільнорадикального окиснення білків у щурів, уражених ацетамінофеном. Найбільш виражений позитивний ефект зафіксовано у дорослих та молодих тварин, в яких до закінчення терміну експерименту більшість показників наближалась до рівня інтактних. Нормалізуючий вплив на показники ОМБ старих тварин був значно меншим.

Точним критерієм наявності та вираженості синдрому ендогенної інтоксикації в організмі є вміст молекул середньої маси. Основну частину середніх молекул складають пептиди, глікопептиди, продукти деградації фібриногену, альбуміну, тромбіну, фрагменти колагену, інші речовини білкової природи, а також похідні ліпідів, фосфоліпідів тощо. У нормі МСМ є звичайними продуктами життєдіяльності організму і близько 95 % їх ефективно виводиться нирками. При нормальному стані організму невелика їх кількість контролює діяльність органів і систем. При надмірному накопиченні МСМ, володіючи високою біологічною активністю, є не тільки маркером інтоксикації різного генезу для визначення ступеня тяжкості патологічно-

Таблиця 1. Динаміка вмісту альдегідо- та кетоніоходних нейтрального /ОМБ_{370нм}/ і основного /ОМБ_{430нм}/ характеру в щурів з гострим ацетамінофеновим отруєнням за корекції тіотриазоліном (M±m)

Вік	Показник	Група тварин						
		інтактні (n=6)	уражені ацетамінофеном			корекція тіотриазоліном		
			24 год (n=6)	3 доба (n=6)	5 доба (n=6)	24 год (n=6)	3 доба (n=6)	5 доба (n=6)
3-місячні	ОМБ ₃₇₀	0,76±0,02	1,33±0,07*	1,28±0,08*	1,14±0,06*	1,21±0,06*	1,16±0,05**	0,92±0,05
	ОМБ ₄₃₀	0,48±0,01	0,97±0,02*	0,82±0,03*	0,84±0,02*	0,88±0,04**	0,76±0,05	0,68±0,04**
8–10-місячні	ОМБ ₃₇₀	0,81±0,04	0,98±0,04*	0,89±0,03	0,85±0,04	0,83±0,05**	0,85±0,04	0,80±0,03
	ОМБ ₄₃₀	0,50±0,02	0,66±0,02*	0,69±0,02*	0,65±0,03*	0,60±0,04	0,58±0,03**	0,54±0,04**
18–24-місячні	ОМБ ₃₇₀	0,92±0,04	1,18±0,04*	1,32±0,05*	1,22±0,06*	1,07±0,05	1,22±0,05	1,14±0,04
	ОМБ ₄₃₀	0,61±0,02	0,98±0,03*	0,96±0,04*	0,92±0,02*	0,92±0,05	0,88±0,06	0,85±0,044

Примітки: 1. * – різниця достовірна відносно інтактних тварин відповідної вікової групи;
2. ** – різниця достовірна відносно уражених тварин відповідної вікової групи ($p \leq 0,05$).

го процесу, але і самі здійснюють токсичний вплив на основні гомеостатичні системи [13].

Як показали наші дослідження, в інтактних тварин з віком у крові вміст МСМ збільшувався, а також не на однаковому рівні у цих тварин знаходилися показники МСМ1 і МСМ2, що відбивають відповідно вміст ланцюгових амінокислот (МСМ1) і ароматичних амінокислот в середньомолекулярних пептидах і продуктах їх розпаду. Максимальні значення обох складових МСМ відзначено в старих щурів. Це можна пояснити віковими особливостями метаболізму, які проявляються зниженням з віком активності гідролаз, що розщеплюють пошкоджені й модифіковані білки [8, 9].

Дія ацетамінофену приводила до зростання МСМ у всі дні експерименту й у всіх вікових групах тварин, при цьому спостерігали більш виражене підвищення МСМ2, ніж МСМ1. Так, на 1 добу експерименту вміст МСМ1 в крові статевонезрілих щурів підвищився на 36,4 %, статевозрілих тварин – на 37,5 %, старих щурів – на 51,4 %, а вміст МСМ2 – відповідно на 97,8; 84,6 і 81 % порівняно з інтактними тваринами. Максимальний вміст МСМ1 і МСМ2 при ураженні тварин ацетамінофеном спостерігали на 3 добу експерименту. При цьому вміст МСМ1 в крові статевонезрілих, дорослих і старих тварин збільшився відповідно на 52,3; 44,9 і 37,3 %, а вміст МСМ2 – відповідно на 126,1; 113,5 і 103,4 порівняно з аналогічними показниками інтактних тварин. На 5-добу досвіду вміст МСМ у крові зменшився, порівняно з попередньою добою, але все ж був значно вищим від контролю. Більш значне підвищення вмісту молекул середньої маси пулу МСМ2 вказує на виражене збільшення ароматичних амінокислот у складі середніх молекул. Зростання кількості МСМ в організмі тварин після отруєння ацетамінофеном вказує на посилення катаболічних процесів. Підвищення змісту МСМ1, до складу яких можуть входити олігопептиди, фрагменти нуклеїнових кислот, вищих жирних кислот, тригліцеролів, холестеролу, свідчить про порушення структури мембран гепатоцитів, а МСМ2, компонентами яких можуть бути пуринові основи, сечова кислота й ароматичні амінокислоти – про пригнічення детоксикуючої функції печінки [13]. Тіотриазолін спричинився до зниження молекул середньої маси, однак наглядні вікові особливості його впливу. Зокрема, у тварин 3-місячного віку максимальне зниження МСМ1 спостерігали на 3 добу і становило 35,2 %, тоді як у дорослих тварин показник знизився на 15,7 %, а старих майже не змінювався порівняно з ураженими тваринами. У статевозрілих і старих тварин максимальне зниження МСМ1 спостерігали на 5 добу, однак рівня здорових тварин показник не досягнув. Аналогічні зміни ми спостерігали і стосовно МСМ2. У статевонезрілих тварин максимальне зниження показника становило 62,3 % на 5 добу дослідження, а у дорослих і старих тварин цей показник знизився відповідно на 26,7 та 28,5 %.

Доступною для досліджень клітинних (плазматичних мембран) є еритроцитарна мембрана. Тест проникності еритроцитарних мембран, на думку багатьох авторів [11, 12], є одним з критеріїв впливу токсичних агентів на плазматичну мембрану, оскільки всередині еритроцита відсутні органели. Порушення цілості еритроцитарної мембрани, а також зміни вла-

стивостей поверхні ліпідного бішару та конформації білків під впливом токсичних речовин змінює функціональну здатність еритроцитів зв'язувати різні сполуки, яка лежить в основі визначення еритроцитарного індексу інтоксикації [11].

Результати досліджень, представлені в таблиці, показують, що дія ацетамінофену по-різному впливала на зазначений показник у тварин різних вікових періодів. На 1 добу експерименту ЕІ у статевонезрілих щурів зріс у 2,3 раза, дорослих – в 2 рази, а у старих – в 1,7 раза порівняно з групою інтактних тварин відповідного вікового періоду.

Подальше зростання ЕІ спостерігали на 3 добу експерименту. При цьому показник у сироватці крові в статевонезрілих щурів перевищував норму у 2,4 раза, у дорослих – в 2,1 раза, в старих – у 1,8 раза. На 5 добу досліду спостерігали деяке зниження ЕІ у статевонезрілих і дорослих щурів. Тільки у старих тварин ЕІ на 5 добу експерименту залишався ще на високому рівні. Корекція тіотриазолом позитивно впливала на стійкість еритроцитарних мембран, що ще раз свідчить про його мембранопротекторну дію. У молодих тварин на 3 добу дослідження показник знизився на 51 % від рівня уражених тварин, тоді як у дорослих – на 38,5 %, старих – 11,8 %. До 5 доби ЕІ у 3-місячних тварин продовжував знижуватись і становив 58,8 % від уражених, у дорослих – 66,7 %, старих – 82,7 %.

Таким чином, найкращий ефект від застосування тіотриазоліну ми отримали у 3-місячних тварин, дещо менший – у дорослих, а у старих тварин ефективність препарату була найменшою.

Відомо, що вміст таких цитозольних ферментів як АлАТ і АсАТ в сироватці крові й позаклітинному просторі тканин відносно низький. Однак у здорових щурів активність АлАТ і АсАТ в кілька разів вища, ніж у людини, що зумовлено більш інтенсивним перебігом метаболізму [14]. Також відомо, що незалежно від чинника, який ініціює реакцію окиснення або пероксидації ліпідів, відбувається зростання проникності мембран, що призводить до ряду змін всередині клітини і завершується пошкодженням клітинних органел і виходом ферментів. Цей процес відіграє важливу роль у розвитку синдрому ендогенної інтоксикації. На пошкодження структури мембран клітин в умовах дії ацетамінофену, залежно від віку тварин, вказує зміна активності органоспецифічних ферментів АлАТ і АсАТ у сироватці крові тварин. Оскільки досліджувані ферменти локалізуються відповідно в цитозолі та лізосомах гепатоцитів, то за змінами їх активності можна оцінити ступінь пошкодження плазматичних і цитоплазматичних мембран гепатоцитів і стан печінки в цілому.

Як видно з даних, наведених у таблиці 2, низька активність АлАТ була в сироватці крові статевонезрілих контрольних щурів, порівняно з статевозрілими і старими тваринами, що, очевидно, пов'язане з віковими особливостями метаболізму амінокислот і певними адаптаційними реакціями організму на пізніх етапах онтогенезу. Для тварин усіх вікових груп з ацетамінофеновим ураженням активність досліджуваних ферментів у сироватці крові протягом усього терміну досліджень зазнала однотипних, спрямованих у бік зростання, змін з максимумом на 3 добу.

На 1 добу дослідження дія ацетамінофену призвела до зростання активності АлАТ на 110,2 % в статевонезрілих щурів, у статевозрілих – на 124,6 %, в старих – на 62,7 % порівняно з аналогічними показниками у групі інтактних тварин. Подібним змінам піддавався ще один цитозольний фермент печінки – АсАТ. Як видно з таблиці, в інтактних старих щурів активність АсАТ була найвищою. Після введення ацетамінофену активність АсАТ на 1 добу в статевонезрілих щурів збільшувалася на 108,8 %, в статевозрілих – на 104,7 %, а у старих тварин зміна даного показника було незначною. Найвищу активність зазначених ферментів спостерігали на 3 добу експерименту в тварин усіх вікових груп. У статевонезрілих щурів активність АлАТ і АсАТ зростала відповідно на 124,9 і 129,6 %, у статевозрілих – на 132,9 і 100,7 %, а в старих – на 68,6 і 19,8 % порівняно з групою інтактних тварин.

На 5 добу дослідження активність ферментів зменшувалася, проте рівня контролю не досягала. Підвищення активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові піддослідних тварин вказує на розвиток цитолітичного процесу в печінці, оскільки ці ферменти, розташовані в

клітинах печінкової паренхіми, і при їх некротичному пошкодженні вони потрапляють в кров. Отримані результати вказують також на вікові відмінності впливу ацетамінофену на активність ферментів цитолізу в крові щурів, які проявляються зростанням активності як АлАТ, так і АсАТ з віком.

Коригуюча дія тіотриазоліну також була різною у тварин досліджуваних вікових періодів. Найефективнішим було його застосування у дорослих і молодих тварин. Так, активність АлАТ у щурів 8–10-місячного віку на 5 добу дослідження була на 46,9 % нижчою від показника уражених тварин. Суттєве зниження ми відмітили й у 3-місячних тварин – на 36,8 %, тоді як у старих – лише на 9,1 %. Ще більші у числовому вимірі зміни стосувались активності АсАТ. У молодих тварин на 3 добу дослідження рівень був нижчим від показника уражених тварин на 60,9 %. В інші терміни ензимна активність також достовірно знижувалась – на 1 добу на 49,5 %, 5 – на 36,5 %. Достовірне зниження ми зафіксували й у тварин 8–10-місячного віку – на 51,3; 40,4 і 38,4 % у відповідні терміни дослідження. Однак у старих тварин активність АсАТ майже не змінювалась порівняно з ураженими щурами (табл. 2).

Таблиця 2. Динаміка показників ендogenous інтоксикації у щурів різного віку з токсичним ураженням ацетамінофеном і при корекції тіотриазоліном (M±m)

Вік	Показник	Група тварин						
		інтактні (n=6)	уражені ацетамінофеном			корекція тіотриазоліном		
			24 год (n=6)	3 доба (n=6)	5 доба (n=6)	24 год (n=6)	3 доба (n=6)	5 доба (n=6)
3-місячні	MCM ₁ (ум.од.)	0,308±0,011	0,420±0,014*	0,469±0,015*	0,431±0,008*	0,376±0,009**	0,347±0,011**	0,354±0,011**
	MCM ₂ (ум.од.)	0,046±0,003	0,091±0,005*	0,104±0,015*	0,099±0,014*	0,083±0,006	0,072±0,006*	0,061±0,005**
	ЕП (%)	30,23±1,14	69,74±1,46*	74,58±4,22*	64,31±3,27*	57,44±1,22**	49,21±2,15**	47,56±1,34**
	АлАТ (од./л)	38,1±2,9	80,1±2,3*	85,7±1,9*	77,8±5,4*	65,3±1,5**	62,5±1,2**	57,4±1,8**
	АсАТ (од./л)	73,7±4,6	153,9±9,1*	169,2±4,7*	127,0±4,6*	112,6±4,3	105,4±3,6**	93,2±3,1**
8–10-місячні	MCM ₁ (ум.од.)	0,336±0,016	0,462±0,011*	0,487±0,012*	0,475±0,018*	0,418±0,012**	0,421±0,014**	0,384±0,011**
	MCM ₂ (ум.од.)	0,052±0,005	0,096±0,009*	0,111±0,016*	0,095±0,007*	0,082±0,010**	0,097±0,012	0,075±0,008**
	ЕП (%)	33,83±1,62	68,54±1,52*	72,61±1,88*	70,12±1,06*	55,28±1,46**	52,54±1,37**	47,78±1,15**
	АлАТ (од./л)	43,4±1,4	97,5±1,8*	101,1±1,8*	94,3±2,9*	85,3±1,4**	78,8±1,6**	64,3±1,8**
	АсАТ (од./л)	85,1±2,5	174,2±2,4*	170,8±5,4*	137,1±2,9*	115,4±2,6**	121,2±3,8**	98,6±3,1**
18–24-місячні	MCM ₁ (ум.од.)	0,354±0,023	0,536±0,011*	0,486±0,015*	0,482±0,024*	0,522±0,016	0,458±0,012	0,431±0,011**
	MCM ₂ (ум.од.)	0,058±0,004	0,105±0,009*	0,118±0,013	0,108±0,014*	0,098±0,006	0,096±0,009	0,084±0,007**
	ЕП (%)	41,36±1,24	71,62±2,66*	76,55±3,78*	75,45±4,06*	65,53±1,84	68,14±1,52	62,94±2,11**
	АлАТ (од./л)	47,4±1,2	77,2±4,2*	79,9±1,7*	72,1±4,6*	69,3±2,1	71,2±1,4	66,7±2,4
	АсАТ (од./л)	124,7±0,9	140,0±9,4	149,4±9,5*	135,1±7,3	138,5±7,6	141,9±6,2	130,4±5,7

Примітки: 1. * – різниця достовірна відносно інтактних тварин відповідної вікової групи;

2. ** – різниця достовірна відносно з уражених тварин відповідної вікової групи (p≤0,05).

ВИСНОВКИ 1. Токсичне ураження ацетамінофеном супроводжується збільшенням ендogenous інтоксикації, яка більше виражена у тварин 18–24-місячного віку порівняно зі статевонезрілими і дорослими тваринами. Зростання ендogenous інтоксикації призводить до підвищення проникності плазматичних мембран пропорційно до її вираженості.

2. Корекція тіотриазоліном супроводжується зниженням оксидативної маси, еритроцитарного індексу інтоксикації, активності амінотрансфераз. Ці зміни найбільш виражені у молодих і дорослих тварин. У старих тварин застосування тіотриазоліну мало менший коригуючий вплив на досліджувані показники.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Тиотриазолін – создание, механизм действия, достижения и перспективы применения в медицине / В. А. Визир, А. Д. Визир, В. В. Дунаев [и др.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. стат. – Вип. 8. – 2002. – С. 3–11.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена. – 2001. – С. 115–128.
3. Кліщ І. М. Вплив карнітину хлориду на вміст окисномодифікованих білків та стан антиоксидантної системи у щурів різного віку з токсичним ураженням тетрахлорметаном / І. М. Кліщ // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія "Медицина". – 2002. – Вип. 17. – С. 23–27.
4. Габриэлян Н. И. Определение содержания среднемале-

- кулярних пептидов в крові / Н. И. Габриэлян, В. И. Липатова // Лабораторное дело. – 1984. – № 3. – С. 138–140.
5. Мецишен І. Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми крові / І. Ф. Мецишен // Буковинський мед. вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156–158.
6. Мецишен І. Ф. Механізм окиснювальної модифікації білків / І. Ф. Мецишен, В. П. Польовий // Буковинський медичний вісник. – 1999. – Т. 3, № 1. – С. 196–205.
7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова Г. А.]. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.
8. Значение среднемолекулярных пептидов крови при острых формах ишемической болезни сердца / Т. В. Копытова, Н. А. Добротина, Н. Н. Боровков [та ін.] // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 18–20.
9. Трахтенберг І. М. Нариси вікової токсикології / за ред. І. М. Трахтенберга. – К. : Авіцена, 2005. – 256 с.
10. Горячковский А. М. Справочное пособие по клинической биохимии / А. М. Горячковский. – Одеса : Ока, 1994. – 415 с.
11. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму : методичні рекомендації / М. А. Андрейчин, М. Д. Бех [та ін.] : – Київ, 1998. – 31 с.
12. Метод определения эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, И. В. Рикун [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.
13. Особенности характера изменений уровня молекул средней массы плазмы крови при хронических панкреатитах у детей / М. С. Суровкина, С. И. полякова, Н. И. Урсова, Е. Н. Ананьева // Клини. лабор. диагностика. – 2001. – № 11. – С. 7–8.
14. Способ определения “средних молекул” / В. В. Николайчик, В. М. Моин, В. В. Кирковский [и др.] // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 13–18.
15. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
16. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 56 p.
17. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system / C. L. Sheen, J. F. Dillon, D. N. Bateman [et al.] // Q. J. Med. – 2002. – Vol. 95, № 9. – P. 609–619.
18. Thomsen M. S. Oxidative metabolism of acetaminophen (paracetamol) to a reactive species: Involved cytochrome P-450 enzymes and target toxicity related to covalent binding / M. S. Thomsen // Ugeskr. Laeger. – 1996. – Vol. 158, № 28. – P. 4095–4096.

Отримано 28.01.13

ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ЛУЖНОЇ І КИСЛОЇ ФОСФАТАЗ ТА ВМІСТУ КАЛЬЦІЮ, ФОСФОРУ В КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ В УМОВАХ ГІПОКІНЕТИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗУ ТА ПОЛІТРАВМИ

ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ЛУЖНОЇ І КИСЛОЇ ФОСФАТАЗ ТА ВМІСТУ КАЛЬЦІЮ, ФОСФОРУ В КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ В УМОВАХ ГІПОКІНЕТИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗУ ТА ПОЛІТРАВМИ – Політравма, зумовлена одночасним переломом стегнової кістки і нижньої щелепи, супроводжується зростанням активності кислій фосфатази у гомогенаті кістки на тлі одночасного зниження активності лужної фосфатази, вмісту кальцію та величини індексу мінералізації кістки. Через 30 днів відмічається покращення досліджуваних показників. В умовах гіпокінетичного остеопорозу політравма зумовлює більші відхилення досліджуваних показників в усі терміни спостереження. Характерною рисою більшості з них є період відносного поліпшення на 20 добу та ще більшого відхилення на 30 добу, що вказує формування остеопорозом патогенних механізмів синдрому вторинного загострення політравми на 30 добу.

ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ЩЕЛОЧНОЇ І КИСЛОЇ ФОСФАТАЗ І СОДЕРЖАННЯ КАЛЬЦІЯ, ФОСФОРУ В КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ В УМОВАХ ГІПОКІНЕТИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗУ ТА ПОЛІТРАВМИ – Політравма, обусловлена одновременным переломом бедренной кости и нижней челюсти, сопровождается ростом активности кислой фосфатазы в гомогенате кости на фоне одновременного снижения активности щелочной фосфатазы, содержания кальция и величины индекса минерализации кости. Через 30 суток отмечается улучшение исследуемых показателей. В условиях гипокINETического остеопороза поли-травма приводит к большим отклонениям исследуемых показателей во все сроки наблюдения. Характерной чертой большинства из них является период относительного улучшения на 20 сутки и еще большего отклонения на 30 сутки, указывающей формирование остеопорозом патогенных механизмов синдрома вторичного обострения поли-травмы на 30 сутки.

DYNAMICS OF ACTIVITY OF ALKALINE AND ACID PHOSPHATASE AND CALCIUM CONTENT, PHOSPHORUS IN BONE TISSUE UNDER HYPOKINETIC OSTEOPOROSIS AND POLYTRAUMA – Polytrauma caused by simultaneous fracture of the femur and mandible is accompanied by increased activity of acid phosphatase in bone homogenate during simultaneous decrease in the activity of alkaline phosphatase, calcium content and value of the mineralization index of the bone. In 30 days, an improvement of the studied parameters was observed. Polytrauma causes a large deviation of the studied parameters in all periods of examination during hypokinetic osteoporosis. A characteristic feature of the most of them is a period of relative improvement on the 20th day and greater deviation on the 30th day, that indicates the formation of pathogenic mechanisms of secondary exacerbation by osteoporosis of multiple injury accidents on 30th day.

Ключові слова: гіпокінетичний остеопороз, політравма, кісткова тканина, кальцій, фосфор, кислота і лужна фосфатази.

Ключевые слова: гипокINETический остеопороз, поли-травма, костная ткань, кальций, фосфор, кислая и щелочная фосфатазы.

Key words: hypokinetic osteoporosis, polytrauma, bone, calcium, phosphorus, acid and alkaline phosphatase.

ВСТУП Урбанізація суспільства зумовлює суттєві відхилення в діяльності органів і систем людського організму, що, насамперед, зумовлено гіподинамією і гіпокінезією. Одним із найнегативніших його наслідків є стимуляція процесу деградації кісткової тканини [1,

6], що в умовах зростання частоти травматизму створює передумови для виникнення переломів навіть при дії незначних за енергією травмуючих чинників [9]. Тому гіпокінетичний остеопороз можна віднести до одного із факторів ризику множинних переломів, що супроводжуються розвитком системної відповіді організму на запалення, проявляються травматичною хворобою і визначаються як політравма [5]. Тому актуальним є експериментальне дослідження особливостей перебігу політравми на тлі гіпокінетичного остеопорозу, що дозволить обґрунтувати нові підходи до корекції даних патологічних процесів.

Метою роботи було встановити особливості динаміки активності лужної і кислій фосфатаз та вмісту кальцію, фосфору в кістковій тканині в умовах гіпокінетичного остеопорозу та політравми в експерименті.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти виконано на 42 нелінійних білих щурах-самцях масою 200–220 г. У першій серії експериментів у тварин викликали гіпокінетичний остеопороз за методом Z. Kundurovich (1989) шляхом накладання на тіло тварини гіпсового корсета, що суттєво знизило рухову активність тварини з одночасною можливістю вільного доступу до їжі й води [8]. Через 2 місяці корсет знімали й у тварин моделювали політравму спеціально розробленим способом шляхом пошкодження двох кісткових сегментів: стегна і нижньої щелепи (пріоритетна довідка поданої заявки на корисну модель: “Спосіб моделювання політравми / Г. В. Федірко, А. А. Гудима”. Реєстраційний номер заявки у 2012 13575; Заявлено 27.11.2012). У другій серії аналогічно травмували тварин без остеопорозу. Контрольну групу склали інтактні тварини. Нанесення травм здійснювали в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання (40 мг×кг⁻¹).

Дослідження проводили через 10; 20 і 30 днів після травмування. В умовах знеболювання тварин забували методом тотального кровопускання із серця. Активність кислій та лужної фосфатаз (відповідно КФ і ЛФ) та вміст кальцію та фосфору визначали в 10 % гомогенаті непошкодженої стегнової кістки на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі “Humalazer – 2000” з використанням наборів реактивів фірми “Human” (Німеччина).

Усі експерименти виконано із дотриманням загальних правил і положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), Закону України “Про захист тварин від жорстокої поведінки” (2006), а також згідно з Науково-практичними рекомендаціями із утримання лабораторних тварин та роботи з ними [4].

Отриманий цифровий матеріал підлягав статистичному аналізу. Достовірність відмінностей встановлювали за t-критерієм Стьюдента при p≤0,05).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Активність ЛФ кістки в умовах політравми в усі терміни спостереження суттєво зменшувалася стосовно контрольної групи (табл.). У тварин без остеопорозу на 10 добу величина досліджуваного показника ставала нижчою на 40,9 % ($p < 0,001$), на 20 добу – на 47,2 % ($p < 0,001$), на 30 добу – на 26,1 % ($p < 0,01$), що виявилось статистично достовірно більшим, ніж у попередні терміни спостереження – відповідно на 25,1 % ($p_{10} < 0,05$) і на 39,8 % ($p_{20} < 0,01$). В умовах остеопорозу активність ЛФ кістки на 10–30 доби у середньому нижча від контролю на 75,4 % ($p < 0,001$). Звертає на себе увагу підвищення активності ЛФ кістки в цій групі тварин на 20 добу посттравматичного періоду і зниження – на 30 добу, що виявилось статистично достовірним стосовно попереднього терміну спостереження (на 17,5 %, $p_{20} < 0,05$). Порівнюючи ве-

личину даного показника між дослідними групами, встановлено, що в умовах гіпокінетичного остеопорозу він виявився статистично достовірно меншим в усі терміни спостереження ($p < 0,001$).

Активність КФ у кістці в умовах політравми суттєво зростала. У тварин без остеопорозу величина даного показника на 10 добу перевищувала контрольну групу на 61,9 %, на 20 добу – на 79,6 %, на 30 добу – на 56,7 % ($p < 0,001$). У тварин з остеопорозом активність КФ кістки теж була більшою й на 10 добу перевищувала контроль на 196,0 %, на 20 – на 134,7 %, на 30 – на 218,8 % ($p < 0,001$). Звертає на себе увагу коливальна динаміка цього показника із періодом зниження активності на 20 добу і підвищення на 30, що виявилось статистично достовірним стосовно попереднього терміну спостереження (на 35,8 %, $p_{20} < 0,05$). Порівнюючи даний показник між дослідними групами,

Таблиця. Активність лужної та кислої фосфатаз і вміст кальцію й фосфору в кістці тварин з гіпокінетичним остеопорозом у динаміці політравми ($M \pm m$)

Умови експерименту	Контроль (n=6)	Політравма		
		10 доба (n=6)	20 доба (n=6)	30 доба (n=6)
Лужна фосфатаза, Од·л ⁻¹				
Без остеопорозу	1985,7±102,4	1172,7±81,68***	1049,4±69,4*** $p_{10} > 0,05$	1466,8±76,5** $p_{10} < 0,05$ $p_{20} < 0,01$
Остеопороз		490,3±34,8***	533,6±35,6*** $p_{10} > 0,05$	440,1±17,3*** $p_{10} > 0,05$ $p_{20} < 0,05$
p		<0,001	<0,001	<0,001
Кисла фосфатаза, Од·л ⁻¹				
Без остеопорозу	12,43±0,95	20,13±1,64***	22,30±1,43*** $p_{10} > 0,05$	19,48±1,25*** $p_{10} > 0,05$ $p_{20} > 0,05$
Остеопороз		36,80±2,75***	29,17±3,51*** $p_{10} > 0,05$	39,63±2,17*** $p_{10} > 0,05$ $p_{20} < 0,05$
p		<0,001	<0,10	<0,001
Індекс мінералізації, ум.од.				
Без остеопорозу	161,9±8,2	60,35±6,60***	47,74±4,00*** $p_{10} > 0,05$	76,96±6,47*** $p_{10} < 0,10$ $p_{20} < 0,01$
Остеопороз		13,70±1,33***	19,76±2,65*** $p_{10} < 0,01$	11,23±0,58*** $p_{10} > 0,05$ $p_{20} < 0,01$
p		<0,001	<0,001	<0,001
Кальцій, ммоль·л ⁻¹				
Без остеопорозу	6,36±0,10	5,52±0,16**	5,80±0,22* $p_{10} > 0,05$	5,60±0,24* $p_{10} > 0,05$ $p_{20} > 0,05$
Остеопороз		2,30±0,15***	2,95±0,13*** $p_{10} < 0,01$	1,95±0,06*** $p_{10} < 0,05$ $p_{20} < 0,001$
p		<0,001	<0,001	<0,001
Фосфор, ммоль·л ⁻¹				
Без остеопорозу	3,26±0,26	3,13±0,21	3,35±0,20 $p_{10} > 0,05$	3,25±0,17 $p_{10} > 0,05$ $p_{20} > 0,05$
Остеопороз		2,37±0,14*	2,75±0,16 $p_{10} < 0,10$	2,37±0,12** $p_{10} > 0,05$ $p_{20} < 0,10$
p		<0,05	<0,05	<0,01

Примітки: 1. * – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$);

2. p – достовірність відмінностей між показниками тварин з остеопорозом та без нього;

3. p_{10} , p_{20} – достовірність відмінностей стосовно показників відповідно на 10 і 20 доби спостереження.

було встановлено, що на 10 і 30 доби він виявився статистично достовірно більшим у тварин з гіпокінетичним остеопорозом (відповідно на 82,8 і 103,4 %, $p < 0,001$), в той же час на 20 добу відмічалася лише тенденція до більшої величини даного показника ($p < 0,10$).

Індекс мінералізації на тлі політравми знижувався стосовно контрольної групи. У тварин без остеопорозу на 10 добу він був меншим від контрольної групи на 62,7 %, на 20 добу – на 70,5 %, на 30 добу він підвищувався й ставав статистично достовірно більшим, ніж на 20 добу (на 61,2 %, $p_{20} < 0,05$), проте на 52,5 % залишався нижчим від контролю ($p < 0,001$). У тварин з гіпокінетичним остеопорозом індекс мінералізації був значно нижчим від контролю і знаходився в межах від 11,23 до 19,76 ум.од. ($p < 0,001$). Звертає на себе увагу підвищення величини даного показника на 20 добу (на 44,2 % стосовно 10 доби, $p_{10} < 0,01$) і суттєве його зниження на 30 добу (на 43,2 % стосовно попереднього терміну спостереження, $p_{20} < 0,05$). Порівнюючи величину даного показника між дослідними групами, встановлено, що у тварин з гіпокінетичним остеопорозом він виявився статистично достовірно меншим у всі терміни спостереження після політравми ($p < 0,001$).

Аналіз відхилень вмісту кальцію у гомогенаті кістки показав, що в умовах політравми величина даного показника зменшувалася стосовно контрольної групи. У тварин без остеопорозу на 10 добу величина даного показника була меншою від контролю на 13,2 % ($p < 0,01$), на 20 добу – на 8,8 % ($p < 0,05$), на 30 добу – на 11,9 % ($p < 0,05$). У тварин з остеопорозом відхилення були глибшими: на 10 добу вміст кальцію гомогенату кістки був меншим від контрольного рівня на 63,8 %, на 20 добу – на 53,6 %, на 30 добу – на 69,3 % ($p < 0,001$). Характерною рисою динаміки даного показника є його хвилеподібне відхилення із збільшенням на 20 добу стосовно 10 (на 28,3 %, $p_{10} < 0,01$) та наступним зниженням на 30 добу – на 33,9 % стосовно 20 доби ($p_{20} < 0,001$), що також виявилось статистично достовірно меншим, ніж на 10 добу спостереження (на 15,2 %, $p_{10} < 0,05$). Порівнюючи величину даного показника між дослідними групами, встановлено, що у всі терміни спостереження вміст кальцію у гомогенаті кістки у тварин з гіпокінетичним остеопорозом був значно нижчим, ніж у тварин без остеопорозу ($p < 0,001$).

У свою чергу, вміст фосфору в гомогенаті кістки під впливом політравми у тварин без остеопорозу практично не змінювався в динаміці посттравматичного періоду стосовно контрольної групи. У тварин з гіпокінетичним остеопорозом відхилення вмісту фосфору в гомогенаті кістки носило коливальний характер зі зниженням стосовно контрольної групи на 10 і 30 доби (у середньому на 27,3 %, $p < 0,05-0,01$) та підвищенням на 20, яке досягало рівня контрольної групи ($p > 0,05$). Порівнюючи величину даного показника між дослідними групами, з'ясувалося, що в усі терміни спостереження вміст фосфору в гомогенаті кістки тварин з остеопорозом виявився статистично достовірно нижчим, ніж у тварин без остеопорозу: на 10 добу – на 24,3 % ($p < 0,05$), на 20 добу – на 17,9 % ($p < 0,05$), на 30 добу – на 27,1 % ($p < 0,01$).

Отримані результати вказують на те, що політравма супроводжується зниженням у кістковій тканині активності лужної фосфатази і вмісту кальцію з одночасним збільшенням активності кислої фосфатази, що призводить до істотного зниження індексу мінералізації кістки. Збільшення активності КФ на тлі зниження активності ЛФ свідчить про зростання фізіологічної активності остеокластів і про посилення резорбції кісткової тканини, що додатково підтверджує зниження вмісту в гомогенаті кістки кальцію [2]. Вища активність КФ і ЛФ у травмованих тварин з гіпокінетичним остеопорозом, а також нижчий вміст кальцію і фосфору на тлі зменшеного індексу мінералізації, порівняно з аналогічними із самою політравмою, очевидно, вказує на ефект сумарної дії патогенних чинників як остеопорозу, так і політравми. В основі отриманих змін, очевидно, лежить виділення прозапальних цитокінів, яке має місце на тлі тяжкої травми [3]. Зокрема, такі прозапальні цитокіни, як інтерлейкін-1, туморнекротичний фактор-альфа, інтерлейкін-6 сприяють підвищеному утворенню остеокластів і призводять до посиленої резорбції кістки [7]. Отже, в умовах політравми створюють передумови гіперкальціємії та розвитку вторинного остеопорозу.

Характерною рисою більшості із досліджуваних показників на тлі гіпокінетичного остеопорозу є коливальні відхилення з періодом наближення показників в бік контрольної групи на 20 добу та наступним повторним і ще більшим відхиленням на 30 добу. Отже, гіпокінетичний остеопороз істотно модифікує динаміку політравми, зумовлюючи чергову хвилю загострення на 30 добу, разом з тим, як у випадку самої політравми в даний період відмічається позитивна динаміка досліджуваних показників.

ВИСНОВКИ 1. Політравма, зумовлена одночасним переломом стегнової кістки і нижньої щелепи, супроводжується зростанням активності кислої фосфатази у гомогенаті кістки на тлі одночасного зниження активності лужної фосфатази, вмісту кальцію та величини індексу мінералізації кістки. Через 30 діб відмічається покращення досліджуваних показників.

2. В умовах гіпокінетичного остеопорозу політравма зумовлює більші відхилення досліджуваних показників в усі терміни спостереження. Характерною рисою більшості з них є період відносного покращання на 20 добу та ще більшого відхилення на 30 добу, на що вказує формування остеопорозом патогенних механізмів синдрому вторинного загострення політравми на 30 добу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Березовская О. П. Остеогенез в условиях гипокинезии и гипоксии / О. П. Березовская, И. Г. Литовка // Проблемы экологичної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. – Київ – Луганськ – Харків, 2002. – Вип. 6 (45). – С. 19–31.
2. Левицький А. П. Використання препарату остеовіту для профілактики глюкокортикоїдного остеопорозу / А. П. Левицький, О. А. Макаренко // Ендокринологія. – 2008. – Т. 13, № 1. – С. 92–97.
3. Малыш И. Р. Профиль цитокинов в динамике посттравматического периода у пострадавших с тяжелой политравмой / И. Р. Малыш, В. К. Козлов, Л. В. Згржебловская // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаяєва. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 66–78.

4. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – Київ : Авіцена, 2002. – 156 с.
5. Об'єктивізація оцінки тяжкості та хірургічної тактики при поєднаних пошкодженнях / [Я. Л. Заруцький, Л. М. Анкін, В. М. Денисенко та ін.] // Проблеми військової охорони здоров'я : збірник наукових праць. — 2006. — Вип. 17. — С. 127–135.
6. Оганов В. С. Костная система, невесомость и остеопороз / В. С. Оганов. – М. : Слово, 2003. – 260 с.
7. Чернов Ю. Н. Остеопороз: критические звенья патогенеза и пути фармакологической коррекции / Ю. Н. Чернов, Л. К. Пешехонова // В мире лекарств. – Москва, 2000. – № 2. – С. 44–50.
8. Kundurovich Z. The effects of gypsum cuff stress provocation on the level of Ca and the body weight in rats/ Z. Kundurovich, M. Hynjicevich, A. Causevich // Arch. Biol. Yugosl. – 1989. – Vol. 27, № 7. – P. 79–80.
9. Augat P. Mechanics and mechnobiology of fracture healing in normal and osteoporotic bone / P. Augat, U. Simon, A. Liedert // Osteoporos. Int. – 2005. – Vol. 16. – P. 36–43.

Отримано 18.01.13

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ПЕЧІНЦІ ПРИ ТЯЖКІЙ І КОМБІНОВАНІЙ ТРАВМІ В РАНЬОМУ ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ ПЕРІОДІ

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ПЕЧІНЦІ ПРИ ТЯЖКІЙ І КОМБІНОВАНІЙ ТРАВМІ В РАНЬОМУ ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ ПЕРІОДІ – У печінці щурів при моделюванні тяжкої і комбінованої травми виникали дистрофічні, некротичні та інфільтративні процеси. На тлі комбінованої травми, порівняно із тяжкою травмою, у тварин з'являлися більші порушення часточкової структури з розширенням центральних вен, лімфогістіоцитарною інфільтрацією перипортальних трактів, розширенням синусоїдів, дистрофічно-зміненими та некротизованими гепатоцитами централобулярної зони часточки. На тлі скальпованої рани на 1 добу після травми відмічають ознаки погіршення структури печінкової часточки, що виявлялося у посиленні інфільтрації, розширенні жовчних капілярів.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТРАВМЕ В РАННЕМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ – В печени крыс при моделировании тяжелой и комбинированной травмы обнаружены дистрофические, некротические и инфильтративные процессы. На фоне комбинированной травмы, по сравнению с тяжелой травмой, у животных возникали большие нарушения дольковой структуры с расширением центральных вен, лимфогистиоцитарной инфильтрации перипортальных трактов, расширением синусоидов, дистрофически-измененными и некротизированными гепатоцитами централобулярной зоны дольки. На фоне скальпированной раны на 1 сутки после травмы отмечаются признаки ухудшения структуры печеночной дольки, что проявлялось в усилении инфильтрации, расширении желчных капилляров.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER AT SEVERE AND COMBINED TRAUMA IN EARLY POST-TRAUMATIC PERIOD – Dystrophic, necrotic and infiltrative processes occurred in the liver of rats at modelling of severe and combined trauma. On the background of combined trauma in comparison with severe trauma there were occurred in animals more disorders of partial structure with the broadening of central veins, lympho-histiocytic infiltration of periportal tracts, widening of sinusoids, dystrophic-changed and necrotizing hepatocytes of centerlobular zone of particle. On the background of scalped wound for the first day after the injury features of worsening of the liver particle structure occurred that had manifested in aggravation of infiltration, broadening of biliary capillaries.

Ключові слова: тяжка травма, опік, скальпована рана, морфологія печінки.

Ключевые слова: тяжелая травма, ожог, скальпированная рана, морфология печени.

Key words: severe injury, burn, scalped wound, liver morphology.

ВСТУП Політравма – надзвичайно тяжке пошкодження, закономірним наслідком якого є розвиток травматичної хвороби [1–4]. У її патогенезі важливе місце займають первинні пошкодження, пов'язані безпосередньо з дією механічної сили в місці пошкодження, та вторинні пошкоджувальні фактори, до яких відносять гіпотензію, гіпоксію, анемію, розлади водно-електролітного обміну, системні запальні реакції та інші розлади, що виникають на системному рівні у відповідь на первинну травму. Ці чинники є універсальними для різноманітних критичних станів і впли-

вають на перебіг посттравматичного періоду [5]. Для з'ясування особливостей структурних змін в паренхімі печінки необхідно дослідити морфологічну картину тканини, взятої у тварин з експериментальною моделлю тяжкої та комбінованої травми.

Метою роботи було дослідити морфологічні зміни у печінці при тяжкій і комбінованій травмі в ранньому посттравматичному періоді.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В експерименті використано 40 нелінійних білих щурів масою 180–200 г. У першій дослідній групі в асептичних умовах під легким ефірним наркозом моделювали політравму [6]. У другій групі додатково на депільованій поверхні спини викраювали шкірний клапоть площею близько 10 % поверхні шкіри. На рану накладали стерильну пов'язку. З 3 доби рану вели відкритим способом. У третій групі тваринам моделювали опік III А ступеня на аналогічній ділянці депільованої спини за методикою [7] у нашій модифікації, відповідно до якої в умовах ефірного знеболювання до депільованої поверхні спини прикладали мідну пластинку площею 28 см² на 10 хв, попередньо занурену в киплячу воду. Тварин утримували ізольовано одна від одної. Контрольну групу склали інтактні тварини, яких утримували у стандартних умовах віварію. Вилучення матеріалу для гістологічного дослідження здійснювали на 1, 3 та 7 доби після виведення тварин з експерименту шляхом їх декапітації під тіопенталовим наркозом. Шматочки м'язів та тканини печінки фіксували протягом 72 год у 10 % розчину формальдегіду, після чого піддавалися стандартній гістологічній проводці через спирти, концентрація яких збільшувалася, рідину Нікіфорова (96 % спирт і діетиловий ефір у співвідношенні 1:1), хлороформ і заливали парафіном. Із приготовлених парафінових блоків готували серійні зрізи товщиною 4–5 мкм.

Для гістологічних досліджень брали тканину печінки. Отримані шматочки органа фіксували у 10 % нейтральному розчині формаліну і фіксаторі Ліллі, з наступною заливкою у парафін.

Отримані на санному мікроскопі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, за Гейденгайном та за Шабдашем. Характер та глибину морфологічних змін визначали за допомогою мікроскопа “Olimpus” і системи виводу зображень гістологічних препаратів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Найбільш поширеними і ранніми змінами у паренхіматозних органах як при тяжкій, так і комбінованій травмі були гемодинамічні порушення, що проявлялися спазмом судин мікроциркуляторного русла (артеріол) у вигляді зменшення просвіту судин та практичній відсутності еритроцитів у них.

При гістологічному дослідженні тканини печінки у тварин першої дослідної групи на 1 добу експерименту ми виявили, що структура печінкової часточки була збереженою частково. Центральні вени добре

візуалізувались, дещо розширювались та містили поодинокі еритроцити (рис. 1). Синусоїди контурувались лише навколо центальних вен, в їх просвітах виявлялась незначна кількість макрофагів та поодинокі еритроцити. Балкова організація гепатоцитів була порушеною на всій величині часточки. Цитоплазма клітин як централобулярної зони, середньої третини часточки та перипортальних полів була зернистою, а в окремих полях зору – просвітленою, спустошеною (рис. 2). Більшість гепатоцитів містила ядра. Контури клітин дещо змінювались, структура гепатоцитів була різною. Ядра містили переважно усі клітини, проте величина ядер також була різною у всіх групах клітин.

Портальні тракти розширювались в основному за рахунок розширення та повнокров'я судин та незначного розширення жовчних проток. Жовчні пігменти у їх просвітах були відсутніми (рис. 3). Периваскулярного набряку не спостерігали. Лімфогістіоцитарна інфільтрація була помірною.

При гістологічному дослідженні тканини печінки у тварин дослідної групи на 3 добу експерименту ми

виявили, що структура печінки зазнала ряд змін. Вона була збереженою частково. Центральні вени добре візуалізувались, дещо розширювались та містили невелику кількість еритроцитів (рис. 4, 5). Синусоїди контурувались лише навколо центальних вен, в їх просвітах виявлялась незначна кількість макрофагів та поодинокі еритроцити (рис. 5). Балкова організація гепатоцитів була порушеною на всій величині часточки. Цитоплазма клітин як централобулярної зони, середньої третини часточки та перипортальних полів була зернистою, а в окремих полях зору – просвітленою, спустошеною (рис. 6, 7). Спостерігали внутрішньоклітинні холестази (рис. 7). Більшість гепатоцитів містила ядра, хоча зустрічались і без'ядерні гепатоцити. Контури клітин різко змінювались, структура гепатоцитів також була різною, що відповідає дистрофічно-некротичним змінам.

Портальні тракти розширювались в основному за рахунок розширення та повнокров'я судин та незначного розширення жовчних проток. Жовчні пігменти у їх просвітах були відсутніми. Периваскулярного набряку

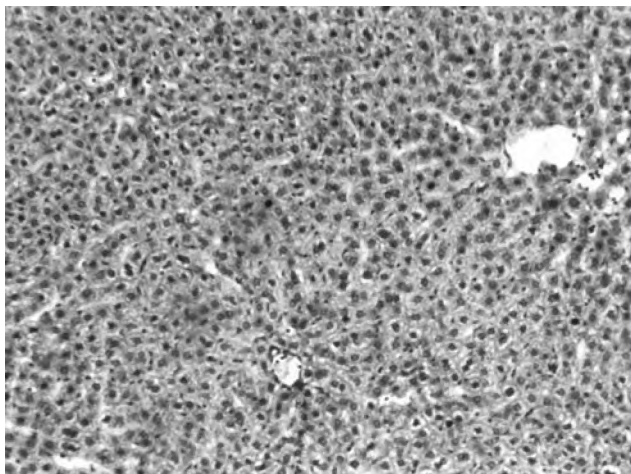


Рис. 1. Гістологічна структура печінки тварини при політравмі на 1 добу експерименту. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

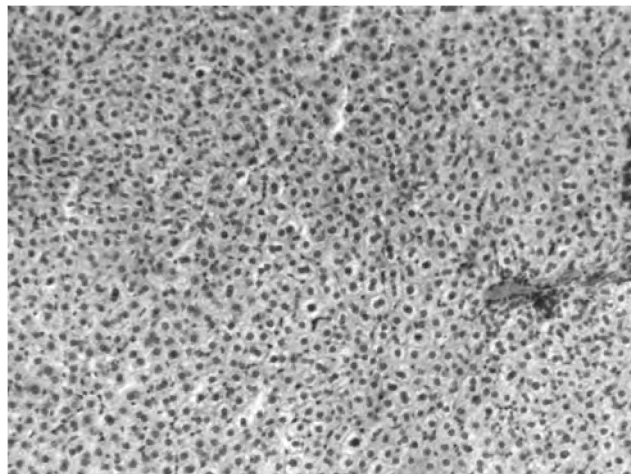


Рис. 2. Гістологічна структура печінки тварини при політравмі у поєднанні зі скальпованою раною на 1 добу експерименту. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

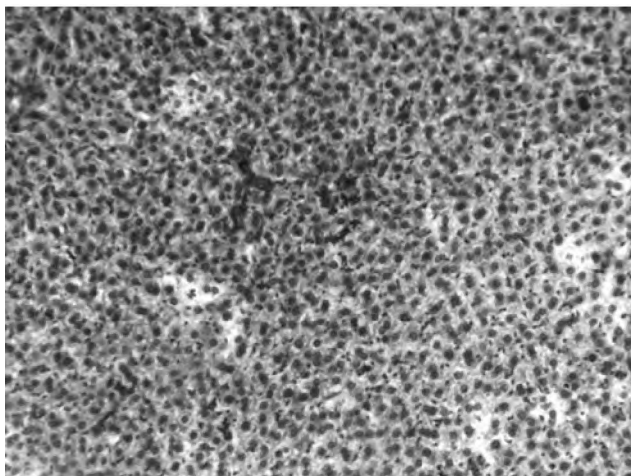


Рис. 3. Гістологічна структура печінки тварини при політравмі у поєднанні з опіком на 1 добу експерименту. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

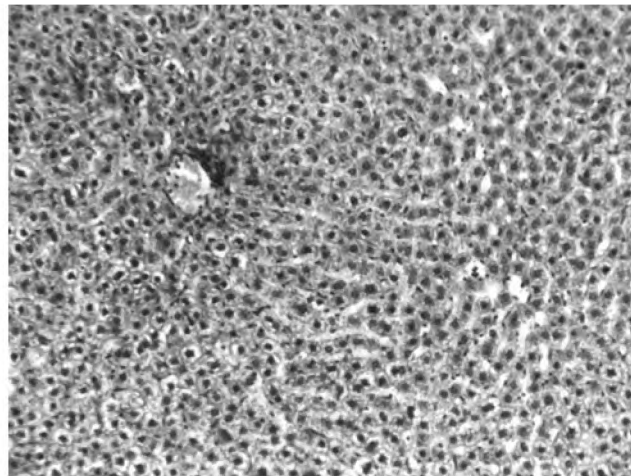


Рис. 4. Гістологічна структура печінки тварини при політравмі на 3 добу експерименту. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

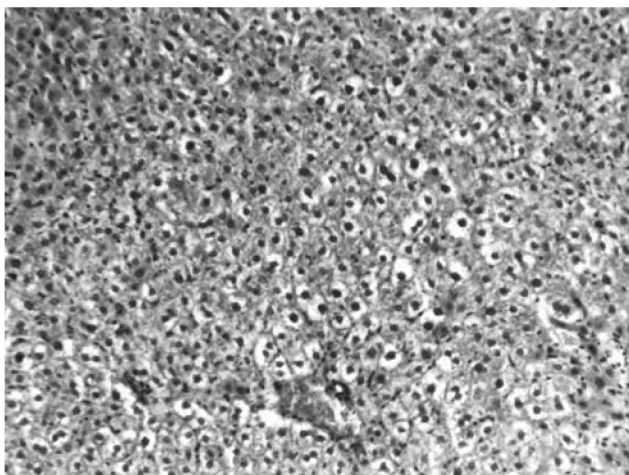


Рис. 5. Гістологічна структура печінки тварини при політравмі у поєднанні з опіком на 3 добу експерименту. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

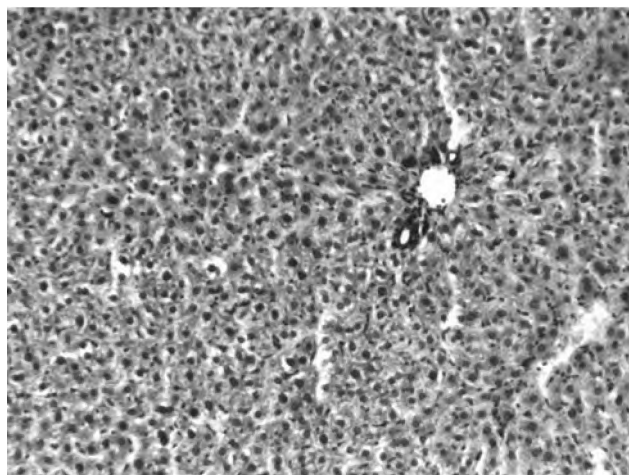


Рис. 6. Гістологічна структура печінки тварини при політравмі у поєднанні зі скальпованою раною на 3 добу експерименту. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

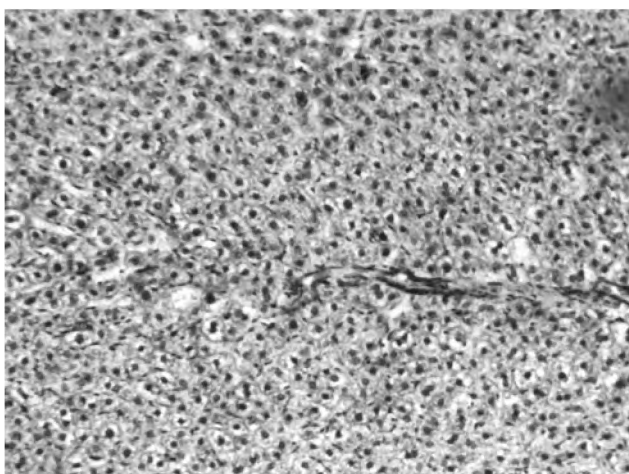


Рис. 7. Гістологічна структура печінки тварини при політравмі у поєднанні з опіком на 3 добу експерименту. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

ку не спостерігали. Лімфогістіоцитарна інфільтрація була помірною.

При гістологічному дослідженні тканини печінки тварин дослідної групи на 7 добу експерименту ми виявили наступні морфологічні зміни. Структура печінкової часточки була порушеною. Центральні вени добре візуалізувались, незначно розширювались та містили велику кількість еритроцитів (рис. 8, 9). Синусоїди не візуалізувались у більшості полів зору, часом виявлялись лише центролобулярно. Балкова організація гепатоцитів була порушеною на всій величині часточки. Цитопlasма клітин як центролобулярної зони, середньої третини часточки та перипортальних полів мала зернисту структуру, а в більшості гепатоцитів була просвітленою та спустошеною (рис. 10). Більшість гепатоцитів містила ядра. В окремих клітинах на тлі деструктивних змін цитоплазми ядра були з ознаками каріопікнозу та каріолізу, що свідчить про наявність дистрофічно-некротичних проявів. Контури клітин змінювались, міжклітинні зв'язки в більшості клітин розривались.

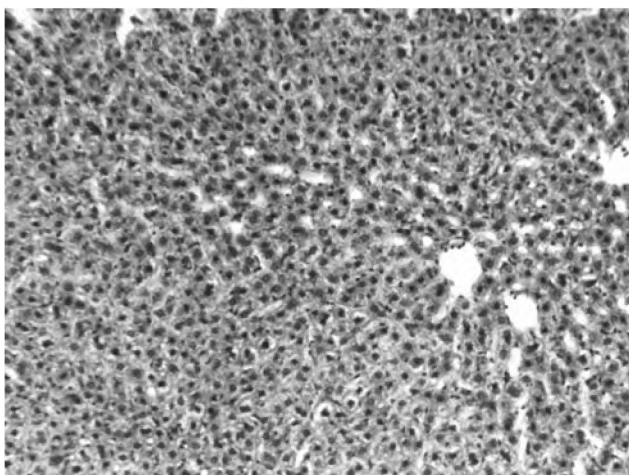


Рис. 8. Гістологічна структура печінки тварини при політравмі на 7 добу експерименту. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

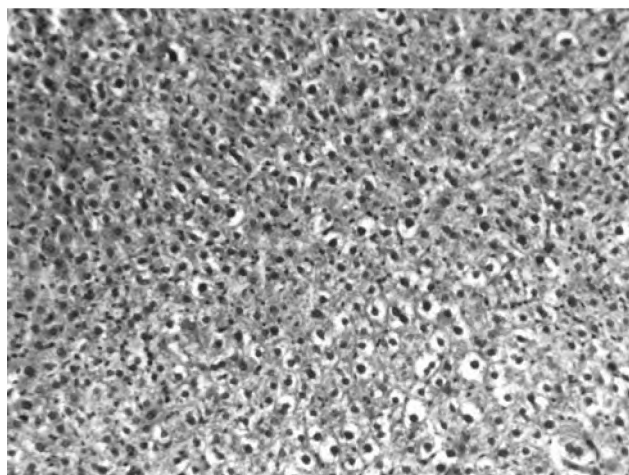


Рис. 9. Гістологічна структура печінки тварини при політравмі у поєднанні зі скальпованою раною на 7 добу експерименту. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

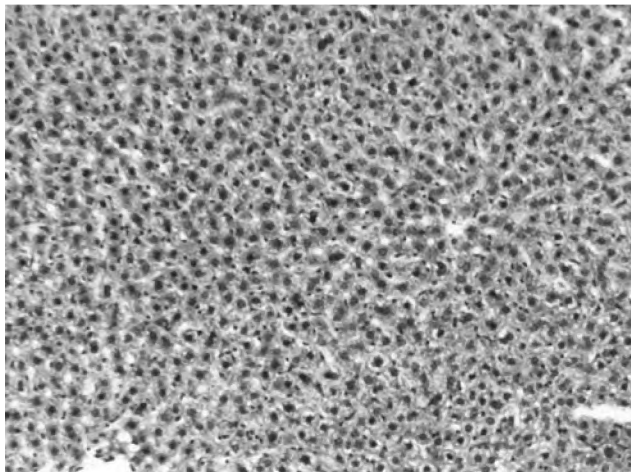


Рис. 10. Гістологічна структура печінки тварини при політравмі у поєднанні з опіком на 7 добу експерименту. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

ВИСНОВОК На тлі комбінованої травми, порівняно із тяжкою травмою, у тварин виникали більші порушення часточкової структури з розширенням центральних вен, лімфогістіоцитарною інфільтрацією перипортальних трактів, розширенням синусоїдів, дистрофічно-зміненими та некротизованими гепатоцитами централобулярної зони часточки. На тлі скальпованої рани на 1 добу після травми відмічають озна-

ки погіршення структури печінкової часточки, що виявлялося у посиленні інфільтрації, розширенні жовчних капілярів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агаджанян В. В. Политравма: проблема и практические вопросы / В. В. Агаджанян // Политравма. – 2006. – № 1. – С. 5–8.
2. Оценка тяжести и прогноз травматического шока у пострадавших с сочетанной травмой / В. Н. Денисенко, В. В. Бурлика, С. А. Король, В. В. Бондаренко // Проблеми військової охорони здоров'я. – К. : Янтар, 2002. – С. 8–15.
3. Полісистемна травма: деякі питання адекватної діагностики та ефективного лікування постраждалих / С. О. Гур'єв, Г. Г. Рошцін, Н. М. Барамія [та ін.] // Укр. журнал екстрем. медицини ім. Г. О. Можаяєва. – 2004. – Т. 5, № 1 (Д). – С. 54–56.
4. Multiple organ failure still a major cause of morbidity but not mortality in blunt multiple trauma / D. Nast-Kolb, M. Aufmkolk, S. Rucholtz [et al.] // J. Trauma. – 2001. – Vol. 51, № 5. – P. 835–841.
5. Травматическая болезнь и ее осложнения / под ред. С. А. Селезнева, С. Ф. Багненко, Ю. Б. Шапота, А. А. Курыгина. – СПб. – 2004. – 414 с.
6. Пат. на корисну модель 30028 Україна МПК 2006G09B23/00. Спосіб моделювання політравми / Т. Я. Секела, А. А. Гудима (Україна); Тернопільський мед. університет. - № U 2007 10471; Заявл 21.09.2007; опубл. 11.2.08; Бюл. № 3. – 4 с.
7. Regas F. C. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model / F. C. Regas., Н. P. Ehrlich // J. Trauma. – 1992. – Vol. 32, № 5. – P. 557–563.

Отримано 13.09.12

УДК 611.161:611.819-018.1-02:616-001.17-089.844:599.731.1-035.51]-092.9

©С. О. Литвинюк, К. С. Волков, В. А. Литвинюк

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

МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН КРОВОНОСНИХ КАПІЛЯРІВ ГІПОКАМПА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТЕРМІЧНІЙ ТРАВМІ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІОФІЛІЗОВАНОЇ КСЕНОШКІРИ

МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН КРОВОНОСНИХ КАПІЛЯРІВ ГІПОКАМПА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТЕРМІЧНІЙ ТРАВМІ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІОФІЛІЗОВАНОЇ КСЕНОШКІРИ – В експерименті на білих щурах досліджено мікроскопічні та електронно-мікроскопічні зміни кровоносних капілярів гіпокампа після тяжкої термічної травми за умов проведення ранньої некретомії та закриття рани ліофілізованою ксеношкірою. Встановлено позитивний вплив застосування ксенодермотрансплантатів на морфологічний стан гемокapілярів гіпокампа в динаміці експерименту.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВОНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ ГИППОКАМПА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ И ПРИМЕНЕНИИ ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ КСЕНОКОЖИ – В эксперименте на белых крысах исследованы микроскопические и электронно-микроскопические изменения кровеносных капилляров гиппокампа после тяжелой термической травмы в условиях проведения ранней некретомии и закрытия раны лиофилизированной ксенокожей. Установлено положительное влияние применения ксенодермотрансплантатов на морфологическое состояние гемокapілярів гиппокампа в динамике эксперимента.

MORPHOLOGICAL STATE OF BLOOD CAPILLARIES OF HIPPOCAMPUS AT EXPERIMENTAL THERMAL TRAUMA IN THE CONDITIONS OF APPLICATION OF LYOPHILIZED XENOGRAFTS – In the experiment on white rats microscopic and electronic microscopic changes of blood capillaries of hippocampus were researched in severe thermal trauma after early necrectomy and lyophilized xenografts usage. It was determined a positive effect of xenodermografts applying on morphological condition of hemocapillaries of hippocampus in dynamics of experiment.

Ключові слова: гіпокамп, морфологічні зміни, термічна травма, ліофілізована ксеношкіра.

Ключевые слова: гиппокамп, морфологические изменения, термическая травма, лиофилизированная ксенокожа.

Key words: hippocampus, morphological changes, thermal trauma, lyophilized xenografts.

Вступ Проблема термічних уражень протягом багатьох років займає одне з пріоритетних місць у теоретичній і практичній медицині. Її актуальність полягає в складності патології, тривалості перебігу опікової хвороби, високим ступенем летальності та інвалідності [5,10,11]. Глибокі та значні за площею опіки, поряд з втратою шкіри викликають структурно-метаболическі порушення всіх органів та систем опеченого організму, в тому числі й відділів центральної нервової системи [2, 6]. У патогенезі розвитку деструктивних змін головну роль відіграє ендогенна інтоксикація організму, джерелом якої є опікова рана. Тому її лікування із застосуванням нових методів і чинників є актуальним завданням практичної медицини. Одним із ефективних засобів для закриття опікової рани є ліофілізовані ксенодермотрансплантати. Накладання ксеношкіри на очищену від змертвілих тканин рану попереджує прогресуючу інтоксикацію з вогнища ураження і розвитку інфекції в ранах, зменшує ступінь прояву опікової хвороби, сприяє відновленню шкірного покриву в короткий термін, що, у свою чергу, по-

зитивно впливає на морфологічний стан органів опеченого організму [1, 3, 4, 7, 12]. Важливу роль у розвитку патологічних змін в центральній нервовій системі відіграє порушення судинної системи [8, 13, 14]. Проте до цього часу залишається не вивченим морфологічний стан кровоносних капілярів гіпокампа в динаміці перебігу опікової хвороби та за умов застосування ліофілізованої ксеношкіри.

Метою роботи було встановлення особливостей мікроскопічних та електронно-мікроскопічних змін гемокapілярів CA1 і CA3-полів гіпокампа після тяжкої термічної травми при застосуванні ліофілізованої ксеношкіри в експерименті.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експериментальні дослідження виконано на 48 статевозрілих білих щурах-самцях, яких було поділено на 3 групи: перша – інтактні тварини (6 особин), друга – тварини з опіковою травмою (24 особин), третя – тварини з опіковою травмою, яким було проведено ранню некретомію з подальшим закриттям рани ліофілізованою ксеношкірою (18 особин). Термічну травму наносили під кетаміновим наркозом двома мідними пластинами площею 14,5 см², нагрітими у киплячій воді до температури 97–100 °С, на епільовану поверхню шкіри спини тварини протягом 15 с. Площа ураження становила 18–20 % від поверхні тіла тварини, а опіки були III–IV ступеня. Ранню некретомію пошкоджених ділянок шкіри проводили через 1 добу після нанесення термічного опіку. Закриття рани, що утворилась, здійснювали ліофілізованою шкірою свині. Піддослідних тварин третьої експериментальної групи декапітували на 7; 14 та 21 доби експерименту (відповідно до стадій ранньої і пізньої токсемії та септикотоксемії опікової хвороби). Для гістологічних досліджень забирали шматочки тканини великого мозку з ділянкою гіпокампа, фіксували в 96° спирті й 10 % нейтральному формаліні та заливали в парафінові блоки. Отримані на санному мікротомі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином і толуїдиновим синім за методом Ніссля. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа “SEO SCAN” та фотодокументували за допомогою відеокамери “Vision CCD Camera” з системою виводу зображення з гістологічних препаратів. Для електронно-мікроскопічного дослідження маленькі шматочки тканини великого мозку з ділянкою CA1 та CA3-полів гіпокампа фіксували в 2,5 % розчині глютаральдегіду, постфіксували в 1 % розчині тетраоксиду осмію на фосфатному буфері рН 7,2–7,4, зневоднювали в спиртах і ацетоні та заливали в суміш аралдиту з епоксидними смолами [9]. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі LKB-3, контрастували уранілацетатом та цитратом свинцю за методом Рейнольдса і вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Проведені мікроскопічні дослідження кровонос-

них капілярів гіпокампа встановили, що на 7 добу після проведення ранньої некректомії та за умов закриття рани ліофілізованою ксеношкірою в СА1 і СА3-полях спостерігають зміни, що подібні до другої нелікованої групи тварин, але вони менш виразні. Наявне повнокров'я кровоносних капілярів, проте периваскулярний набряк був не таким значним.

Субмікроскопічно також встановлено, що в цей термін досліду при застосуванні ліофілізованої ксеношкіри зміни гемокapілярів менш виразні. Периваскулярні простори помірно збільшені тому, що менше набухання відростків астроцитів. У розширених просвітах кровоносних капілярів наявні формені елементи крові, переважно еритроцити, але явище стази не спостерігається. На відносно рівномірній за товщиною базальній мембрані розташовані зміннені ендотеліоцити. В їх електронно-прозорій цитоплазмі є піноцитозні пухирці, вільні полісоми та рибосоми, а також невеликі мітохондрії (рис. 1).

Таким чином, проведення ранньої некректомії з подальшим закриттям рани ліофілізованою ксеношкірою вже на 7 добу експерименту зменшує деструктивні зміни в кровоносних капілярах СА1 та СА3-полів гіпокампа.

Проведені гістологічні дослідження на 14 добу експерименту показали, що при використанні ліофілізованої ксеношкіри виявлялась краща збереженість гемокapілярів СА1 та СА3-полів гіпокампа, порівняно з тваринами без корекції. Ультраструктура кровоносних капілярів свідчить про активний транскапілярний обмін. Так, ядра багатоядерних ендотеліоцитів мають подовгасту форму, інвагінації каріолеми, в каріоплазмі переважає еухроматин. У цитоплазмі наявні мітохондрії з частково пошкодженими кристами та локально просвітленим матриксом. Канальців гранулярної ендоплазматичної сітки небагато, вони короткі, розширені, проте на їх мембранах наявні рибосоми, є вільні рибосоми та полісоми, виявляються піноцитозні пухирці та кавеоли. Люменальна поверхня плазмолемі нерівна, має цитоплазматичні вирости та різної величини мікроворсинки. Базальна мембрана місцями потовщена, але чітко контурована (рис. 2).

Отже, проведення ранньої некректомії та закриття уражених ділянок шкіри ліофілізованими ксенодермотрансплантатами вже на 14 добу позитивно впливає на морфологічний стан кровоносних капілярів гіпокампа, зменшується ступінь їх ураження та активізує регенераторні процеси в ендотеліоцитах.

Гістологічні дослідження кровоносних капілярів полів гіпокампа на 21 добу експерименту показали, що застосування ксеношкіри для закриття опікових ран помітно покращує їх структурну організацію, визначається багато функціонально-активних гемокapілярів. Ендотелій помірно розширених та із звичайними просвітами судин має мікроворсинки, цитоплазматичні випинання та інвагінації люменальної поверхні, а в цитоплазмі клітин виявляється багато піноцитозних пухирців. Спостерігаються добре виражені канальці ГЕС, багато полісом і невеликі з чіткими кристами мітохондрії. Частина ендотеліоцитів містить збільшені, подовгасті ядра з інвагінаціями каріолеми, включають ядерця. Периваскулярні простори помірні, а базальні мембрани рівномірні та чітко контуровані (рис. 3).

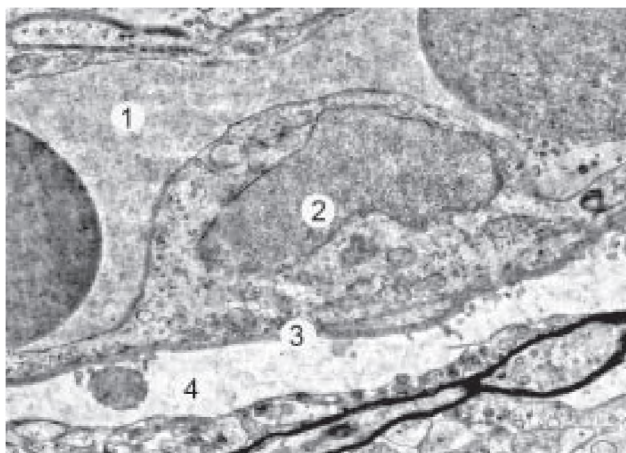


Рис. 1. Ультраструктура гемокapіляра поля СА3 гіпокампа при експериментальній термічній травмі за умов застосування ліофілізованої ксеношкіри на 7 добу досліду. Просвіт капіляра (1), ендотеліоцит (2), базальна мембрана (3), периваскулярний простір (4). x12 000.

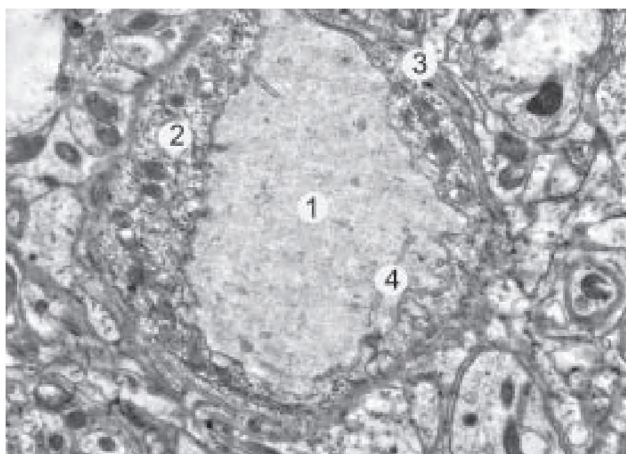


Рис. 2. Субмікроскопічний стан гемокapіляра гіпокампа при експериментальній термічній травмі за умов застосування ліофілізованої ксеношкіри на 14 добу досліду. Ендотелій (2), базальна мембрана (3), мікроворсинки (4). x10 000.

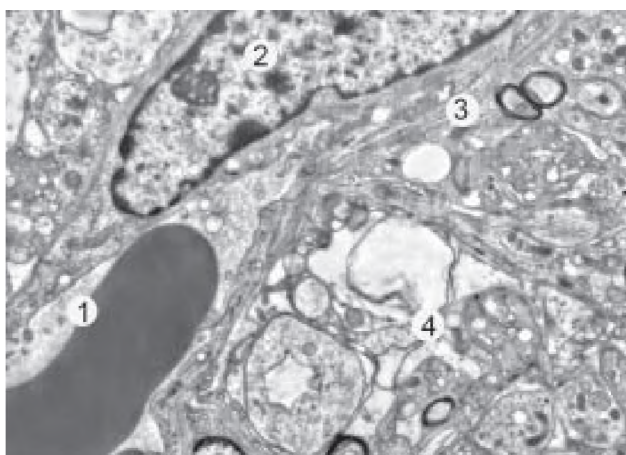


Рис. 3. Ультраструктура гемокapіляра гіпокампа при експериментальній термічній травмі за умов застосування ліофілізованої ксеношкіри на 21 добу досліду. Просвіт з еритроцитом (1), ядро ендотеліоцита (2), базальна мембрана (3), нейропіль (4). x12 000.

Такий стан кровоносних капілярів свідчить про активний транскapілярний обмін і відображає хорошу трофіку нейроцитів у цей період експерименту.

Отже, проведення ранньої некректомії та закриття уражених ділянок ліофілізованою шкірою запобігає глибокому пошкодженню гемокапілярів CA1 та CA3-полів гіпокампа, сприяє активному перебігу регенераторних процесів та відносній нормалізації їх до кінця досліджу.

ВИСНОВКИ Застосування ліофілізованої ксеношкіри після проведення ранньої некректомії печених ділянок шкіри в ранні терміни після травми попереджує глибокі зміни кровоносних капілярів CA1 та CA3-полів гіпокампа. Кращий стан гемокапілярів забезпечує трофіку нейроцитів, сприяє перебігу внутрішньоклітинної регенерації. Позитивний вплив використання ліофілізованої ксеношкіри найвиразніший у пізній термін після опіку. Морфологічно він характеризується відносною нормалізацією структури гемокапілярів у полях гіпокампа.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ Отримані нові наукові дані можна використовувати для проведення подальших досліджень впливу корегуючих чинників на відділи центральної нервової системи при тяжкій термічній травмі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Структурний стан деяких органів при термічній травмі в умовах ранньої некректомії та застосування ксеношкіри / О. П. Андріішин, К. С. Волков, О. Я. Чернописький [та ін.] // Наук.-практ. конф. "Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині". – 2005. – С. 12.
2. Волков К. С. Гістологічні зміни великого і спинного мозку при термічній травмі та застосуванні ліофілізованої ксеношкіри / К. С. Волков, А. В. Довбуш, В. М. Карпенюк // Морфологія. – 2008. – Т. II, № 1. – С. 41–44.
3. Використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів для відновлення втраченого шкірного покриву / В. В. Бігуняк, І. Й. Галайчук, В. С. Савчин, Н. В. Гуда // Трансплантологія. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 127–130.
4. Бігуняк В. В. Термічні ураження / В. В. Бігуняк, М. Ю. Повстяний. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. – 196 с.
5. Клименко М. О. Опікова хвороба (патогенез і лікування) / М. О. Клименко, Л. Г. Нетюхайло. – Полтава, 2009. – 118 с.
6. Ожоговая интоксикация. Патогенез, клиника, принципы лечения / Г. П. Козинец, С. В. Слесаренко, А. П. Радзиховский и др. – К. : Феникс, 2004. – 272 с.
7. Нагайчук В. І. Сучасні підходи до надання допомоги хворим з опіками / В. І. Нагайчук // Мистецтво лікування. – 2010. – № 5. – С. 24–27.
8. Пірятінська Н. Є. Нейроно-гіаліно-капілярні відносини в ентोरинальній ділянці парагіпокампальної закрутки головного мозку людини : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.09 "Гістологія, цитологія, ембріологія" / Н. Є. Пірятінська. – Сімферополь, 2011. – 17 с.
9. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 362 с.
10. Ожоговая травма: рекомендации для практических врачей / С. В. Слесаренко, Г. П. Козинец, Е. Н. Клигуненко и др. – Днепропетровск, 2002. – 64 с.
11. Патологическая анатомия и патогенез ожоговой болезни / А. И. Щеголев, А. А. Алексеев, Е. М. Чеботкова, Т. С. Устинова // Материалы международной конференции "Актуальные проблемы термической травмы". – 2002. – С. 231–232.
12. Chiu T. "Xenograft" dressing in the treatment of burns / T. Chiu, A. Burd // Clin. Dermatol. – 2005. – Vol. 23, № 4. – P. 419–423.
13. Daumas S. Encoding, consolidation and retrieval of contextual memory: differential involvement of dorsal CA3 and CA1 hippocampal subregions / S. Daumas, H. Hatley, B. Frances // Learn Mem. – 2005. – Vol. 12. – P. 375–382.
14. Joeles M. Effect of chronic stress on structure and cell function in rat hippocampus and hypothalamus / M. Joeles // Stress. – 2004. – Vol. 7, № 4. – P. 221–231.

Отримано 30.01.13

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАГОЦИТАРНОЇ ТА МЕТАБОЛІЧНОЇ АКТИВНОСТІ МОНОЦИТІВ КРОВІ У ЩУРІВ З МОДЕЛЬОВАНИМ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАГОЦИТАРНОЇ ТА МЕТАБОЛІЧНОЇ АКТИВНОСТІ МОНОЦИТІВ КРОВІ У ЩУРІВ З МОДЕЛЬОВАНИМ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ – В експерименті на щурах з модельованим гепатопульмональним синдромом проведено дослідження фагоцитарної та метаболічної активності моноцитів крові. Результати проведеного дослідження вказують на виражені порушення функціональної активності досліджуваних клітин: пригнічення фагоцитарної активності, зменшення поглинальної здатності, підвищення киснезалежних механізмів клітингу та виснаження метаболічних резервів.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАГОЦИТАРНОЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОНОЦИТОВ КРОВИ У КРЫС С МОДЕЛИРУЕМЫМ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ – В эксперименте на крысах с моделируемым гепатопульмональным синдромом проведено исследование фагоцитарной и метаболіческой активности моноцитов крови. Результаты проведенного исследования указывают на выраженные нарушения функциональной активности исследуемых клеток: угнетение фагоцитарной активности, уменьшение поглощающей способности, повышение кислородзависимых механизмов киллинга и истощение метаболіческих резервов.

THE INVESTIGATION OF PHAGOCYtic AND METABOLIC ACTIVITY OF BLOOD MONOCYTES IN RATS WITH MODULATED HEPATOPULMONARY SYNDROME – In experiments on rats with modulated hepatopulmonary syndrome the phagocytic and metabolic activity of blood monocytes were studied. Results of the investigation indicate a pronounced violations of their functional activity: inhibition of phagocytic activity, reducing of the absorptive capacity, increasing oxygen dependent mechanisms of keeling and depletion of metabolic reserves.

Ключові слова: фагоцитарна активність, моноцити, гепатопульмональний синдром.

Ключевые слова: фагоцитарная активность, моноциты, гепатопульмональный синдром.

Key words: phagocytic activity, monocytes, hepatopulmonary syndrome.

ВСТУП Мононуклеарні фагоцити складають найважливішу групу клітин, що довго живуть, і здатні до фагоцитозу. Тканинні макрофаги та їх попередники – моноцити, промоноцити і монобласти утворюють систему мононуклеарних фагоцитів [13]. Мононуклеарні фагоцити беруть участь у різноманітних біологічних процесах в організмі людини і тварин у зв'язку з їх присутністю в різних органах і тканинах. Вони значним чином визначають характер і розвиток запалення, включення імуногенезу, регенеративні та інші процеси в організмі [9]. Фагоцити – це універсальні ефектори гомеостазу, котрі реагують на численні сигнали, що виникають внаслідок дестабілізації внутрішнього середовища [4].

При включенні мононуклеарних фагоцитів у той чи інший біологічний процес, змінюється їх функціональна активність за рахунок активації, що супроводжується певними структурно-функціональними змінами [8, 9]. Зважаючи на важливу роль у патогенезі хронічних захворювань гепатобіліарної системи порушень функціональної активності мононуклеарних фагоцитів,

можна вважати доцільним їх дослідження за умови гепатопульмонального синдрому [3, 12].

Метою нашого дослідження було дослідити фагоцитарну та метаболічну активність моноцитів крові щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди проводили на 56 безпородних щурах-самцях масою 180–220 г. У процесі моделювання патології 8 тварин загинуло.

Першу експериментальну модель гепатопульмонального синдрому ми створювали шляхом накладання подвійної лігатури на загальну жовчовивідну протоку і подальше її пересічення скальпелем [11]. У першій контрольній групі тварин загальну жовчовивідну протоку було відділено від тканин, але не пересікали. Післяопераційну рану пошарово наглухо зашивали. На 31 добу після операції тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом.

Другу експериментальну модель ГПС було створено шляхом 8-тижневого внутрішньошлункового введення олійного розчину CCl_4 (400 г на 1 л) в дозі 0,5 мл на 100 г маси тіла тварини у перший день експерименту, 0,3 мл на 100 г на третій день експерименту і далі кожного третього дня до закінчення експерименту 0,3 мл на 100 г. Додатково в раціон щурів було введено суміш кукурудзяної муки, смальцю і холестеролу та розчин алкоголю. Друга контрольна група тварин перебувала на стандартному раціоні віварію і отримувала внутрішньошлунково оливкову олію в еквівалентній кількості [14].

Утримання тварин та експерименти проводили відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [10].

Популяцію моноцитів крові отримували за допомогою центрифугування на подвійному градієнті щільності 1,077 і 1,093 фіколу-верографіну. Після 40 хв центрифугування при температурі 4 °С і швидкості 1500 об./хв утворювалися дві інтерфази. Верхня інтерфаза (на межі плазма-верифікол щільністю 1,077) складалася із мононуклеарних клітин – 80 % лімфоцитів, 15–18 % моноцитів і незначного (2–3 %) додатка гранулоцитів. Розподіл лімфоцитів і моноцитів здійснювали методом ізокінетичного центрифугування протягом 5 хв при 400 об./хв у градієнті фіколу-верографіну щільністю 1,060 [6].

В якості тест-системи для вивчення фагоцитарної активності моноцитів використовували стандартні частинки латексу для фагоцитозу (10 % полістирольна суспензія) (“Диазм”, Росія) [1] і визначали: фагоцитарну активність (ФА) за кількістю фагоцитуючих клітин зі 100 підрахованих (%); фагоцитарний індекс (ФІ) за кількістю фагоцитованих частинок латексу, які захоплені однією клітиною, даний показник характеризує поглинальну здатність фагоцитів; фагоцитарне число (ФЧ) (кількість фагоцитованих частинок латексу на 100 підрахованих клітин).

Вираховували фагоцитарне число (ФЧ) і фагоцитарний індекс (ФІ) за формулами: $ФІ = \text{кількість фагоцитованих частинок латексу} / \text{ФА}$; $ФЧ = \text{кількість фагоцитованих частинок латексу} / 100$.

Киснезалежну бактерицидну активність моноцитів вивчали за допомогою тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест), що базується на здатності відновлення поглиненого фагоцитом розчинного барвника нітросинього тетразолію в нерозчинний диформазазан, який розподіляється в цитоплазмі або на поверхні фагоцитів у вигляді гранул, зафарбованих у темно-синій колір, під впливом супероксиданіону, що утворюється в НАДФ - Н-оксидазній реакції [1, 2].

Розрізняють два варіанти НСТ-тесту: спонтанний та активований. При постановці спонтанного НСТ-тесту моноцити культивувалися в присутності нітросинього тетразолію без попередньої активації клітин, при проведенні індукованого НСТ-тесту до середовища культивування додавали латексну суспензію в якості активатора фагоцитарної реакції.

НСТ-тест оцінювали шляхом підрахунку 100 моноцитів на наявність у цитоплазмі гранул і зерен диформазазану. Виводили відсоток диформазазанпозитивних клітин (гранули барвника займають не менше 1/4 частини цитоплазми) у спонтанному тесті та в активованому.

Для характеристики резервних можливостей оксигензалежного метаболізму визначали показник резерву (ПР) і коефіцієнт метаболічної активації (К). $ПР = АВ / СВ$; $К = АВ - СВ / АВ$, де:

АВ – % диформазазанпозитивних клітин в активованому тесті;

СВ – % диформазазанпозитивних клітин у спонтанному тесті.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з визначенням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У щурів першої експериментальної групи (на 31 добу після перев'язки загальної жовчовивідної протоки) зафіксовано зниження фагоцитарної активності моноцитів у 2,5 раза ($p < 0,001$) відносно першої контрольної групи щурів (табл. 1). У щурів другої експериментальної групи (після 8-тижневого введення тетрахлорметану) ми встановили також зниження фагоцитарної активності моноцитів у 2,2 раза ($p < 0,001$) відносно другої контрольної групи щурів. При порівнянні

ФА моноцитів крові тварин обох експериментальних груп достовірних змін ми не виявили ($p > 0,05$).

При підрахунку фагоцитарного індексу – показника, що характеризує поглинальну здатність моноцитів, ми виявили його зменшення в 1,9 раза у щурів обох експериментальних груп ($p < 0,001$).

Фагоцитарне число – кількість фагоцитованих частинок латексу на 100 підрахованих моноцитів також зменшувалося. У щурів першої експериментальної групи зафіксовано зменшення ФЧ у 4,8 раза ($p < 0,001$) відносно першої контрольної групи щурів. У щурів другої експериментальної групи ми встановили зменшення ФЧ у 4,1 раза ($p < 0,001$) відносно другої контрольної групи щурів. Порівнюючи ФЧ моноцитів крові тварин обох експериментальних груп, достовірних змін ми не виявили ($p > 0,05$).

Оскільки при цирозі знижується детоксикаційна функція печінки, то зменшення фагоцитарної активності моноцитів крові може бути пов'язане з негативним впливом продуктів тканинного розпаду, ендотоксинів, циркулюючих імунних комплексів, що зумовлюють функціональне переважання клітин [7].

Кількість диформазазанпозитивних клітин у спонтанному НСТ-тесті в щурів першої експериментальної групи збільшилася на 75,8 % ($p < 0,001$) відносно першої контрольної групи щурів (табл. 2). Кількість диформазазанпозитивних клітин у щурів другої експериментальної групи збільшилася на 95,6 % ($p < 0,001$) відносно до контрольної групи щурів. Порівнюючи результати обох експериментальних груп, варто зауважити, що кількість диформазазанпозитивних клітин у щурів другої експериментальної групи була більшою на 12,9 % ($p < 0,05$).

Досліджуючи аналогічний показник при постановці активованого НСТ-тесту, ми отримали протилежно направлені результати. У щурів першої експериментальної групи зафіксовано зменшення кількості диформазазанпозитивних клітин на 32,1 % відносно першої контрольної групи щурів ($p < 0,001$). У щурів другої експериментальної групи даний показник також зменшився, але більш виражено – на 46,4 % відносно другої контрольної групи щурів ($p < 0,001$).

Порівнюючи результати обох експериментальних груп, варто зауважити, що кількість диформазазанпозитивних клітин у щурів другої експериментальної групи була меншою на 15,9 % ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Показники фагоцитарної активності моноцитів крові у щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом ($M \pm m$)

Дослідна група	Перша контрольна група (n=12)	Перша експериментальна група (n=12)	Друга контрольна група (n=12)	Друга експериментальна група (n=12)
Фагоцитарна активність (%)	77,50±2,30	31,20±1,46 $p_1 < 0,001$	75,16±2,77	34,53±1,97 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
Фагоцитарний індекс	5,88±0,19	3,03±0,23 $p_1 < 0,001$	5,98±0,21	3,15±0,19 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
Фагоцитарне число	4,55±0,11	0,95±0,06 $p_1 < 0,001$	4,48±0,11	1,08±0,07 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$

Примітки: 1. p_1 – різниця достовірна порівняно з контрольними тваринами;

2. p_2 – різниця достовірна порівняно з ураженими тваринами.

Таблиця 2. Показники НСТ-тесту моноцитів крові у щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом (M±m)

Дослідна група	Перша контрольна група (n=12)	Перша експериментальна група (n=12)	Друга контрольна група (n=12)	Друга експериментальна група (n=12)
Кількість диформазаанпозитивних клітин в активованому тесті (%)	28,05 ± 1,37	19,05 ± 1,0 p ₁ <0,001	29,92 ± 1,79	16,03 ± 0,74 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Кількість диформазаанпозитивних клітин у спонтанному тесті (%)	17,23 ± 0,71	30,30 ± 1,29 p ₁ <0,001	17,48 ± 0,55	34,20 ± 1,18 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Показник резерву	1,62 ± 0,04	0,63 ± 0,008 p ₁ <0,001	1,71 ± 0,10	0,47 ± 0,019 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Коефіцієнт метаболічної активації	27,43 ± 1,38	17,46 ± 1,02 p ₁ <0,001	29,33 ± 1,82	13,88 ± 0,81 p ₁ <0,001 p ₂ <0,02

Примітки: 1. p₁ – різниця достовірна порівняно з контрольними тваринами;
2. p₂ – різниця достовірна порівняно з ураженими тваринами.

Показник резерву в щурів першої експериментальної групи зменшувався в 2,6 раза відносно першої контрольної групи щурів (p<0,001). У щурів другої експериментальної групи даний показник також зменшувався, але більш виражено – в 3,6 раза відносно другої контрольної групи щурів (p<0,001) (рис. 1).

Порівнюючи результати обох експериментальних груп ми зафіксували на 25,4 % інтенсивніше зменшення показника резерву в щурів другої експериментальної групи (p<0,001).

Аналогічну тенденцію до зменшення ми виявили при підрахунку коефіцієнта метаболічної активації. У щурів першої експериментальної групи зафіксовано зменшення даного показника на 36,4 % відносно першої контрольної групи щурів (p<0,001), а у щурів другої експериментальної групи – на 52,7 % відносно другої контрольної групи щурів (p<0,001).

При порівнянні результатів обох експериментальних груп ми зафіксували на 20,5 % інтенсивніше зменшення показника резерву в щурів другої експериментальної групи (p<0,02).

З функціональної точки зору фагоцити можуть перебувати у двох станах – спокої та активованому. В нормі в активованому стані знаходиться невелика кількість фагоцитів. Поява подразника різко змінює цей показник, відображаючи підключення фагоцитів до реакцій, спрямованих на корекцію внутрішнього середовища організму. Метаболічна перебудова стимульованих фагоцитів відбувається миттєво ("респіра-

торний вибух"), її основу складають киснезалежні реакції, у процесі яких утворюються активні форми кисню: супероксидний аніон, синглетний кисень, гідроксильний радикал, гіпохлорид. Утворення активних форм кисню пов'язане з ферментом нікотинаміддинуклеотидфосфатом відновленим (НАДФН):O₂-оксидоредуктазою або НАДФН-оксидазою, локалізованою у плазматичній мембрані, в мембранах фагосом, у внутрішньоклітинних мембранах. Окиснювальний метаболізм фагоцитів не тільки забезпечує їх енергетичні потреби, але й паралельно реалізує захисну функцію шляхом генерації та звільнення сполук активованого кисню під час вільнорадикального окиснення [5].

Спонтанний НСТ-тест дозволяє оцінити ступінь активації киснезалежних механізмів кілінгу неактивованих фагоцитів. Він відображає активність інтралейкоцитарної бактерицидної системи, як однієї з важливих ланок неспецифічної резистентності організму.

Значення активованого НСТ-тесту характеризує активність фагоцитуючих клітин у присутності антигенного подразника і розглядається, як біологічний критерій їх готовності до завершеного фагоцитозу.

Виразене зростання показників спонтанного НСТ-тесту вказує на підвищення киснезалежної бактерицидної активності моноцитів крові у щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом, що свідчить про появу в периферійній крові великої кількості субстанцій, які здатні підвищувати функціональну активність цих клітин. Зокрема, ними можуть бути і цитокіни.

Зниження показників активованого НСТ-тесту, показника резерву та коефіцієнта метаболічної активації моноцитів крові у щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом вказує на виснаження метаболічних резервів цих клітин та порушення процесу фагоцитозу.

ВИСНОВКИ 1. У щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом спостерігаються виражені порушення фагоцитарної та метаболічної активності моноцитів крові, що проявилися пригніченням фагоцитарної активності, зменшенням поглинальної здатності, підвищенням киснезалежних механізмів кілінгу та виснаженням метаболічних резервів.

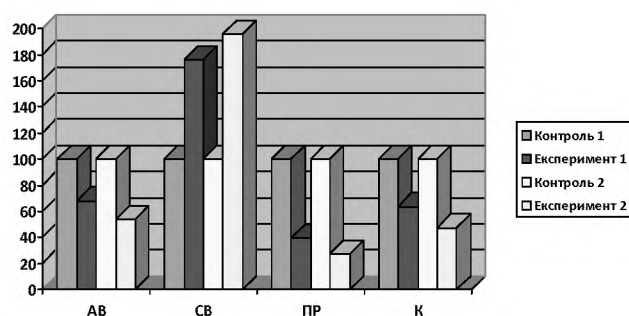


Рис. 1. Зміни показників НСТ-тесту експериментальних тварин у відсотках.

2. Серед досліджуваних показників функціональної активності моноцитів крові найбільш виражених змін зазнали показники спонтанного НСТ-тесту, що відображає зростання киснезалежної бактерицидної дії фагоцитів та доповнює уявлення про патогенез гепатопульмонального синдрому.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Исследование поглотительной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови у детей раннего возраста / Г. И. Гордиенко, Т. М. Бородина, Т. А. Дудина, Г. А. Самсыгина // Педиатрия. – 2003. – № 5. – С. 1–11.
2. Громов С. А. Диагностика клинко-нейроиммунологических нарушений у больных эпилепсией с синдромом энцефалопатии, их иммунокоррекция и лечение / С. А. Громов, Л. В. Липатова // Методические рекомендации. – СПб., 2010. – 27 с.
3. Єлізарова Т. О. Показники фагоцитарної активності моноцитів у хворих на неалкогольний стеатогепатит / Т. О. Єлізарова, Л. В. Кузнєцова // Український морфологічний альманах. – 2010. – Т.8, № 4. – С. 64–66.
4. Функціональна активність клітин фагоцитарної системи при папіломавірусній інфекції статевих органів жінок / В. П. Лакатош, Л. М. Лазаренко, М. Я. Співак [та ін.] // Український медичний часопис. – 1999. – № 4(12). – С. 119–122.
5. Найда І. В. Фагоцитуючі клітини та їх роль при туберкульозі / І. В. Найда // Режим доступу <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/fagocidcell.htm>
6. Кисеньзалежні функції фагоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Є. М. Нейко, П. Р. Герич, М. М. Островський, Л. М. Томашук // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 1. – С. 100–104.
7. Парахонский А. П. Изменение функциональных свойств фагоцитов при заболеваниях пищеварительной системы / А. П. Парахонский // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 8. – С. 72–73.
8. Фрейдлин И. С. Система мононуклеарных фагоцитов / И. С. Фрейдлин. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
9. Адгезивные и поглотительные свойства макрофагов в норме, при острой и хронической воспалительной патологии у женщин репродуктивного возраста / И. А. Храмова, И. П. Кольцов, Т. К. Бурлова, К. Р. Гурбанов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 29–31.
10. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg. – 1986. – № 123. – 52 p.
11. Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilatation and hepatopulmonary syndrome / M. B. Fallon, G. A. Abrams, J. W. McGrath [et al.] // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 272. – P. 779–784.
12. Heymann F. Monocytes and macrophages as cellular targets in liver fibrosis / F. Heymann, C. Trautwein, F. Tacke // Inflamm. Allergy Drug Targets. – 2009. – Vol. 8 (4). – P. 307–318.
13. Hume D. A. The mononuclear phagocyte system / D. A. Hume // Curr Opin Immunol. – 2006. – Vol. 18(1). – P. 49–53.
14. Multiple pathogenic factor-induced complications of cirrhosis in rats: A new model of hepatopulmonary syndrome with intestinal endotoxemia / Hui-Ying Zhang, De-Wu Han, Zhong-Fu Zhao [et al.] // World J. Gastroenterology. – 2007. – Vol. 13 (25). – P. 3500–3507.

Отримано 25.01.13

МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ВІКОВИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СТРУКТУР СТІНКИ СЕЧОВОГО МІХУРА

МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ВІКОВИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СТРУКТУР СТІНКИ СЕЧОВОГО МІХУРА – В експерименті вивчено вікові особливості ремоделювання структур стінки сечового міхура. Встановлено, що у процесі старіння товщина слизової оболонки сечового міхура зменшується на 8,0 %, підслизової основи – на 4,0 %, м'язової оболонки – на 5,9 %. Порушень структурного гомеостазу досліджуваного органа при цьому не виявлено.

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СТРУКТУР СТЕНКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ – В эксперименте изучены возрастные особенности ремоделирования структур стенки мочевого пузыря. Выявлено, что при старении толщина слизистой оболочки мочевого пузыря уменьшается на 8,0 %, подслизистого основания на – 4,0 %, мышечной оболочки – на 5,9 %. Нарушений структурного гомеостаза исследуемого органа при этом не выявлено.

MORPHOMETRIC ASSESSMENT OF THE AGE PECULIARITIES IN REMODELLING OF STRUCTURES OF THE BLADDER WALL – The age peculiarities in remodelling of the bladder wall structures were studied in the experiment. It was found out that with ageing the thickness of bladder mucosa decreases on 8.0 %, the thickness of submucosa and muscular layer on 4.0 % and 5.9 % respectively. At the same time no deviations of structural homeostasis of this organ were revealed.

Ключові слова: сечовий міхур, вік, морфометрія.

Ключевые слова: мочевого пузыря, возраст, морфометрия.

Key words: bladder, age, morphometry.

ВСТУП Відомо, що сечовий міхур нерідко втягується в різні патологічні процеси, частота яких збільшується з віком [1, 2]. Сьогодні застосовують чисельні методи дослідження вказаного органа, які дозволяють виявити ту чи іншу форму патології, але особливу увагу надають методам, що дають можливість детально вивчити структуру, топографію та функціональні можливості сечового міхура. Варто також зазначити, що вікові структурні зміни сечового міхура до сьогодні цікавлять морфологів, фізіологів, урологів.

В останній час у медико-біологічних дослідженнях все ширше застосовують морфометричні мето-

ди, які дозволяють отримати кількісні характеристики фізіологічних та патологічних процесів і логічно пояснити їх [3].

Метою даної роботи стало морфометричне вивчення вікових особливостей ремоделювання структур стінки сечового міхура.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Комплексом морфологічних методів досліджено сечовий міхур 15 свиней-самців в'єтнамської породи, яких було поділено на дві групи. Перша група включала 8 статевозрілих тварин віком 5–6 місяців, другу групу становили 7 свиней у віці 11–12 місяців. Тварини знаходилися у звичайних умовах на раціоні віварію.

Евтаназію дослідних тварин здійснювали кровопусканням в умовах тіопентал-натрієвого наркозу. Резековані шматочки сечового міхура фіксували у 10 % нейтральному розчині формаліну і після проведення через етиловий спирт зростаючої концентрації поміщали у парафін. Мікротомні розрізи товщиною 5–7 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином за ван-Гізеном, Маллорі, Вейгертом. На гістологічних препаратах вимірювали товщину слизової оболонки сечового міхура, товщину підслизової основи, товщину м'язової оболонки та адвентиції, висоту епітеліоцитів, діаметр їх ядер, ядерно-цитоплазматичні включення в цих клітинах, відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів, а також підслизово-слизовий і слизово-м'язовий індекси. Кількісні показники обробляли статистично. Різницю між порівнювальними величинами визначали за коефіцієнтом Стюдента [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані морфометричні параметри сечового міхура показано в таблиці 1. Усестороннім аналізом даних вказаної таблиці встановлено, що з віком проходило виражене ремоделювання структур стінки сечового міхура. Так, товщина слизової оболонки досліджуваного органа з віком зменшилася із (280,5±7,2) до (259,1±6,6) мкм. Наведені цифрові величини статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися між собою. При цьому останній морфометричний параметр виявився

Таблиця 1. Морфометрична характеристика стінки сечового міхура дослідних тварин ($M \pm m$)

Показник	Група спостереження	
	перша	друга
Товщина слизової оболонки (мкм)	280,5±7,2	259,1 ± 6,6*
Товщина підслизової основи (мкм)	266,2±3,6	255,5±3,0*
Товщина м'язової оболонки (мкм)	1020,6±21,3	960,4±18,5*
Товщина адвентиції (мкм)	64,1±1,2	67,8±1,2*
Підслизово-слизовий індекс	0,950±0,015	0,990±0,018*
Підслизово-м'язовий індекс	0,260±0,003	0,266±0,004
Висота епітеліоцитів (мкм)	12,70±0,15	11,90±0,15**
Діаметр ядер епітеліоцитів (мкм)	5,96±0,08	5,70±0,09*
Ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах	0,220±0,005	0,223±0,005
Відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів (%)	2,30±0,06	2,50±0,05*

Примітка. * – величини, що статистично достовірно відрізнялися між собою (* $-p < 0,05$; ** $-p < 0,01$).

меншим за попередній майже на 8,0 %. Товщина підслизової основи з віком змінювалася аналогічно. У досліджуваних експериментальних умовах вказаний морфометричний показник статистично достовірно ($p < 0,05$) зменшився на 4,0 %. Морфометричними дослідженнями також встановлено, що з віком виникала атрофія слизової оболонки сечового міхура, що підтверджувалося зменшенням її товщини. Так, у дослідних тварин молодшої групи товщина м'язової оболонки досліджуваного органа дорівнювала ($1020,6 \pm 21,3$) мкм, а у старшій віковій групі – ($960,4 \pm 18,5$) мкм. Між наведеними цифровими величинами виявлено статистично достовірну різницю ($p < 0,05$). При цьому останній морфометричний параметр був менший за попередній на 5,9 %. Товщина адвентиції сечового міхура у тварин старшої вікової групи достовірно збільшилася ($p < 0,05$) на 5,8 % порівняно зі спостереженими першої групи. При цьому досліджуваний морфометричний показник у першій групі тварин дорівнював ($64,1 \pm 1,2$), в другій – ($67,8 \pm 1,2$) мкм. Висота епітеліоцитів слизової оболонки сечового міхура у досліджуваних експериментальних умовах зменшилася з ($12,70 \pm 30$) мкм у першій групі спостережень до ($11,90 \pm 0,27$) мкм у другій групі тварин. Наведені цифрові величини статистично достовірно ($p < 0,05$) між собою відрізнялись. При цьому виявлене зменшення склало 6,3 %. Діаметри ядер епітеліоцитів слизової оболонки досліджуваного органа при цьому з віком виявилися зменшеними на 4,36 %. Разом з тим, ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах слизової оболонки сечового міхура у тварин молодшої та старшої вікових груп були майже однаковими і відповідно склали $0,220 \pm 0,005$ та $0,223 \pm 0,005$. При цьому варто зазначити, що статистично достовірної різниці між наведеними цифровими величинами не виявлено ($p > 0,05$). Знайдене свідчило про стабільність клітинного структурного гемостазу [6], що зберігалася у досліджуваних структурах з віком.

Відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів слизової оболонки досліджуваного органа у першій групі спостережень дорівнював ($2,30 \pm 0,06$) %, а в другій групі – ($2,50 \pm 0,5$) %. Виявлено, що наведені цифрові величини статистично достовірно відрізнялися між собою ($p < 0,05$) і останній морфометричний параметр перевищував попередній на 8,7 %. Збільшення кількості пошкоджених досліджуваних клітин можна пояснити їх апоптозом, який з віком зростає [5]. Необхідно також вказати, що з віком суттєво не змінювався підслизово-слизовий та підслизово-м'язовий індекси, тобто з віком зберігається також стабільність тканинного структурного гемостазу [6].

З проведених морфологічних досліджень стінки сечового міхура встановлено, що з віком виражено змінювалися досліджувані морфометричні параметри. При цьому зменшеними виявилися товщини слизової, м'язової оболонок та підслизової основи сечового міхура. Встановлені зміни пояснюються помірно вираженими атрофічними процесами, які спостерігали з віком у досліджуваних оболонках сечового міхура. Світлооптично в адвентиції досліджуваного органа відмічали збільшення колагенових волокон. Незважаючи на виявлені зміни у структурах стінки сечового міхура, отримано такі морфометричні параметри, як підслизово-слизовий, підслизово-м'язовий індекси та ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах слизової оболонки свідчили, що з віком зберігається стабільність тканинного та клітинного структурного гемостазу в досліджуваному органі.

ВИСНОВОК Результати проведеного дослідження свідчать, що у процесі старіння товщина слизової оболонки сечового міхура зменшується на 8,0 %, підслизової основи – на 4,0 %, м'язової оболонки – на 5,9 %. Порушень структурного гемостазу досліджуваного органа при цьому не виявлено, що підтверджувалося стабільністю підслизово-слизового, підслизово-м'язового індексів, а також ядерно-цитоплазматичними відношеннями в епітеліоцитах. Вікові особливості ремоделювання структур стінки сечового міхура необхідно враховувати клініцистам при діагностиці, корекції та профілактиці уражень досліджуваного органа.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Возіанов О. Ф. Онкологія сьогодні: досягнення, проблеми, перспективи / О. Ф. Возіанов, А. Н. Романенко, І. О. Клименко // Онкологія. – 2006. – Т.8, № 2. – С. 152–158.
2. Костюк О. Г. Вплив видалення слизової оболонки сечового міхура на виживання тварин / О. Г. Костюк // Вісник морфології. – 2007. – № 13 (2). – С. 239–241.
3. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
4. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excell / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 410 с.
5. Непомнящих Л. М. Апоптоз кардиомиоцитов как крайнее проявление регенераторно-пластической недостаточности миокарда / Л. М. Непомнящих, Д. Е. Семенов // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2000. – Т. 130, № 9. – С. 336–341.
6. Саркисов Д. С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. – М. : Медицина, 1997. – 448 с.
7. Шорманов С. В. Структурные изменения сосудов сердца при экспериментальном артериальном протоке / С. В. Шорманов // Архив анат. – 1990. – Т. 78, № 2. – С. 74–82.

Отримано 22.01.13

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ В ЩУРІВ З ГОСТРИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ МЕРКАЗОЛІЛІНДУКОВАНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ В ЩУРІВ З ГОСТРИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ МЕРКАЗОЛІЛІНДУКОВАНОГО ГІПОТИРЕОЗУ – Для вивчення впливу експериментального гіпотиреозу на стан оксигензалежних процесів у щурів з гострою механічною травмою м'яких тканин ясен було проведено визначення активних форм оксигену в мононуклеарних лейкоцитах, спонтанний та індукований тест з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест), а також досліджено вміст продуктів ліпопероксидації та відновленого глутатіону. Гіпотиреоз у щурів викликали введенням мерказолілу в дозі 25 мг/кг протягом 21 доби. Запальний процес у пародонті моделювали шляхом однократного направленного впливу коливаннями ультразвукової частоти 50 кГц при експозиції впливу 60 с. Запалення у щурів з гострою травмою ясен на тлі гіпотиреозу призводило до зниження продукції активних форм оксигену, показників спонтанного та індукованого НСТ-тесту, зменшення вмісту гідропероксидів ліпідів, ТБК-активних продуктів та відновленого глутатіону в яснах, підвищення ТБК-активних продуктів у сироватці та відновленого глутатіону в гемолізаті еритроцитів.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У КРЫС С ОСТРЫМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ МЕРКАЗОЛИЛИНДУЦИРОВАННОГО ГИПОТИРЕОЗА – С целью изучения влияния экспериментального гипотиреоза на состояние кислородзависимых процессов у крыс с острой механической травмой мягких тканей десны было проведено определение активных форм кислорода в мононуклеарных лейкоцитах, спонтанный и индуцированный тест с нитросиним тетразолием (НСТ-тест), а также исследовано содержание продуктов липопероксидации и восстановленного глутатиона. Гипотиреоз у крыс вызывали введением мерказолила в дозе 25 мг/кг в течение 21 суток. Воспалительный процесс в пародонте моделировали путем однократного направленного воздействия колебаниями ультразвуковой частоты 50 кГц при экспозиции воздействия 60 с. Воспаление у крыс с острой травмой десны на фоне гипотиреоза приводило к снижению продукции активных форм кислорода, показателей спонтанного и индуцированного НСТ-теста, уменьшение содержания гидроперекисей липидов, ТБК-активных продуктов и восстановленного глутатиона в деснах, повышение ТБК-активных продуктов в сыворотке и восстановленного глутатиона в гемолизате эритроцитов.

PECULIARITIES OF INFLAMMATORY PROCESS COURSE IN RATS WITH AN ACUTE PARODONTITIS AGAINST THE BACKGROUND OF MERCAZOLIL-INDUCED HYPOTHYROIDISM – In order to study the effects of experimental hypothyroidism on the condition of oxygen-dependent processes in rats with an acute mechanical injury of the soft gum tissue the determination of reactive oxygen species in mononuclear leukocytes was conducted, spontaneous and induced nitroblue tetrazolium tests (NBT-test) were carried out and also the content of lipid peroxidation products and glutathione was identified. Hypothyroidism in rats was caused by injecting mercazolil dose of 25 mg / kg over a 21-day period. Inflammation in parodontium was modelled by a single directed influence of ultrasonic vibrations with the frequency of 50 kHz at 60 s of exposure. Inflammation in rats with an acute injury of the gums against the background of hypothyroidism resulted in the decreased production of reactive oxygen species, reduction of indices of spontaneous and induced NBT-tests, as well as the reduction of lipid hydroperoxides, TBA-active products and restored glutathione in the gums, increase of the TBA-active products in serum and restored glutathione in erythrocytes hemolysate.

Ключові слова: запалення пародонта, гіпотиреоз, активні форми оксигену, тест з нітросинім тетразолієм.

Ключевые слова: воспаление пародонта, гипотиреоз, активные формы кислорода, тест с нитросиним тетразолием.

Key words: parodontium inflammation, hypothyroidism, nitroblue tetrazolium test.

ВСТУП Останнім часом порушення функціонального стану щитоподібної залози набули широкого розповсюдження. Дані літератури свідчать про часте ураження пародонта при дисфункції щитоподібної залози, а ступінь і вираженість патологічного процесу залежать від тяжкості та тривалості гіпотиреозу [6]. Недостатньо вивчена роль гормонів щитоподібної залози в реалізації функціональної активності клітин імунної системи визначила актуальність вивчення особливостей перебігу запалення на тлі гіпотиреозу [10, 16, 17]. Запальний процес, що триває на тлі гіпотиреозу, як системна відповідь організму, має певні особливості формування і перебігу. Ці зміни зумовлені зниженням функціональної активності клітин, що беруть участь у формуванні запальної відповіді [10, 11, 13, 22]. З метою вивчення метаболізму клітин-ефекторів ми використали модель запального процесу пародонта на тлі експериментального гіпотиреозу.

Оскільки динаміка і результат запального процесу багато в чому залежить від функціональної активності поліморфноядерних лейкоцитів, санаючи активність яких перш за все зумовлена продукцією активних метаболітів оксигену [5, 18, 20], метою цієї роботи стало дослідження впливу зниженої продукції тиреоїдних гормонів на оксигензалежні процеси в організмі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проводили на білих безпородних щурах-самцях масою тіла 180–200 г, отриманих з віварію ТДМУ, відповідно до вимог Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин [7]. Тварини знаходилися на повноцінному раціоні віварію з вільним доступом до води. Гіпотиреоз моделювали щоденним введенням per os за допомогою спеціального зонда фармакопейного тиреостатика мерказолілу (“Акрихин”, Росія) у дозі 25 мг/кг протягом 21 доби [15]. Контроль здійснювали за рівнем тироксину, трийодтироніну і тиреотропного гормону, а також за масою тварин і їх руховою активністю. До групи порівняння входили тварини, яким мерказоліл не вводили. Вплив гіпотиреозу на перебіг запального процесу при пародонтиті вивчали на моделі запалення, викликаного гострою травмою м'яких тканин ясен [8]. Тваринам під тіопенталовим наркозом (30 мг/кг) з губної сторони до тканин пародонта нижнього різця підводили робочу головку ультразвукового генератора – випромінювач від ультразвукового скейлера ART (Великобританія), і впродовж 60 с здійснювали однократний направлений вплив коливаннями ультразвукової частоти при наступних параметрах впливу: частота коливань 50 кГц, потужність

випромінювання $1,2 \text{ Вт} \cdot \text{см}^2$ при експозиції впливу 60 с. Операцію проводили на 14 добу після першого введення мерказолілу. Через 1 і 8 діб після операції щурів декапітували під тиопенталовим наркозом (50 мг/кг). Групами порівняння слугували тварини з експериментальним гіпотиреозом і щури з гострою механічною травмою м'яких тканин ясен. Контролем був матеріал від інтактних тварин.

Функціональну активність нейтрофілів оцінювали за допомогою спонтанного НСТ-тесту (сНСТ-тест) [1]. Результат виражали у відсотках диформазапозитивних нейтрофілів від загального числа підрахованих клітин. Для визначення функціонального резерву нейтрофілів використовували індукований НСТ-тест (iНСТ-тест), для цього в середовище інкубації додатково додавали 0,05 мл пірогеналу. Результат виражали у відсотках диформазапозитивних нейтрофілів на 100 нейтрофілів. Розраховували також показник резерву (ПР) за формулою $i\text{НСТ}/\text{сНСТ}$, а також коефіцієнт метаболічної активації нейтрофілів ($K_{\text{акт}}$) за формулою: $i\text{НСТ} - \text{сНСТ}/i\text{НСТ}$ [3]. Продукцію активних форм оксигену (АФО) в мононуклеарних лейкоцитах (МНЛ) визначали методом проточної цитофлуориметрії на апараті Erics XL ("Beckman Coulter", Франція) з використанням барвника дихлорфлуоресцеїну діацетат (ДФХ-ДА) ("Sigma Aldrich", USA). Значення досліджуваного параметра виражали в умовних одиницях (інтенсивність світіння на клітину).

Для приготування гомогенату зразки тканини ясен розтирали за допомогою гомогенізатора при 4°C і суспендували в 9 об'ємах $0,25 \text{ M}$ розчину цукрози з $0,001 \text{ M}$ етилендіамінтетраоцтовою кислотою (ЕДТА), рН 7,4. Сполучнотканинні елементи, що залишились в середовищі, видаляли центрифугуванням (1000 об./хв протягом 3 хв) при охолодженні. Надосадову частину гомогенату ясен використовували для визначення вмісту гідропероксидів ліпідів (ГПЛ), продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активних продуктів) і відновленого глутатіону (ВГ). Для приготування гемолізатів використовували осад еритроцитів, який відмивали до зникнення слідів гемолізу холодним фізіологічним розчином. Потім еритроцитарну масу розводили у 5 разів дистильованою водою і залишали на холоді при 4°C на 30 хв. Після центрифугування (3000 об./хв) збирали надосад, в якому визначали вміст відновленого глутатіону. Вміст ВГ в гомогенаті ясен і гемолізаті еритроцитів визначали методом G. Ellman [23]. Концентрацію глутатіону виражали в гомогенаті ясен у мг/г, в гемолізаті – у мг/л. Вміст ГПЛ визначали спектрофотометричним методом [2] і виражали в умовних одиницях екстинкції. Концентрацію ТБК-активних продуктів оцінювали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [9] і виражали у сироватці в мкмоль/л, у гомогенаті – в мкмоль на 1 г білка. Вміст загального тироксину, загального трийодтироніну і ТТГ у сироватці визначали імунофлуоресцентним методом з використанням стандартних тест-наборів "Immulate 1000" на автоматичному імуноферментному аналізаторі фірми "Elesys 2010" Roche Hitachi. Концентрацію гормонів виражали в пкмоль/л. Вміст білка в гомогенаті визначали біуретовим методом і виражали в г/л. Отримані цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики. Ви-

значення достовірності відмінностей порівнюваних параметрів між різними вибірками проводили з використанням t-критерію Стьюдента (при нормальному розподілі результатів) чи Манна-Уїтні (у випадку розподілу, що не був нормальним). Достовірним вважали відмінності при $p \leq 0,05$ [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою оцінки функціонального стану щитоподібної залози при моделюванні гіпотиреозу були визначені концентрації тиреоїдних гормонів у крові. Рівень тироксину в здорових щурів склав ($18,39 \pm 0,61$) пмоль/л, а у тварин, яким протягом 14 діб вводили мерказоліл, був нижчим у 2,2 раза і становив ($8,51 \pm 0,35$) пмоль/л. Вміст T_3 в інтактних щурів становив ($6,27 \pm 0,23$) пмоль/л, а через 14 днів з моменту початку експерименту був у 1,9 раза нижчим від показників у інтактних щурів і склав ($3,2 \pm 0,086$) пмоль/л. Показник ТТГ в нормі становив ($1,77 \pm 0,06$) мМО/л, після введення мерказолілу – ($3,2 \pm 0,09$) мМО/л. Це вказує на розвиток у тварин вираженого гіпотиреозу за введення мерказолілу в дозі 25 мг/кг.

Як показали наші дослідження (табл. 1), рівень активних форм оксигену в тварин з гіпотиреозом становив 68 % від показника інтактних тварин, що можна вважати наслідком зниження активності метаболічних процесів, у тому числі й тих, які супроводжуються продукцією активних форм оксигену, за умов дефіциту гормонів щитоподібної залози. Запальний процес супроводжувався розвитком оксидативного стресу, що характеризується збільшенням інтенсивності продукування активних форм оксигену. На 1 добу гострого пародонтиту в еутиреоїдних тварин продукція АФО значно зростала і становила 249 % від рівня інтактних, а до 8 доби від моменту моделювання патологічного процесу цей показник дещо знизився і становив 227 % від норми, однак все ж достовірно відрізнявся від рівня здорових тварин і у 3,4 раза перевищував показник тварин з гіпотиреозом. Моделювання гострого пародонтиту щурам, яким протягом 14 діб вводили мерказоліл, призвело до значно меншого зростання АФК, ніж у еутиреоїдних тварин. На 1 добу показник становив 184 % від рівня інтактних тварин, на 8 – 165 %.

Аналогічну тенденцію спостерігали і стосовно початкових і проміжних продуктів ліпопероксидації. Зокрема, вміст ГПЛ у сироватці крові тварин з гострим пародонтитом на 1 добу становив 213 % від аналогічного показника інтактних тварин, а на 8 – 180 %, тоді як за умов моделювання гострого пародонтиту на тлі гіпотиреозу відповідно 116 і 110 %. У гомогенаті ясен щурів з гострим пародонтитом показник зріс у 1,5 раза на 1 і 1,1 – на 8 добу, а у тварин з попереднім введенням мерказолілу на 1 добу показник перебував на рівні здорових тварин, однак до 8 доби зростав до 111 %. Зниження продукції супероксидного аніон-радикала НАДФН-оксидазою нейтрофілів у щурів з гіпотиреозом супроводжувалось також зменшенням рівня кінцевого продукту ліпідної пероксидації – ТБК-активних продуктів у гомогенаті ясен з вогнища пошкодження і в сироватці крові на всіх етапах експерименту. За умов експериментального гострого пародонтиту їх вміст у сироватці крові перевищував показник здорових щурів у 2,2 раза, а в гомогенаті

ясен – в 1,3 раза. До 8 доби концентрація ТБК-активних продуктів у сироватці крові суттєво знижувалась і становила 135 % від рівня інтактних тварин, а в гомогенаті ясен – 113 %. Моделювання гострого пародонтиту на тлі гіпотиреозу не супроводжувалось суттєвим зростанням ТБК-активних продуктів. На першу добу з моменту нанесення рани рівень ТБК-активних продуктів у гомогенаті ясен в щурів з гіпотиреозом був у 1,22 раза нижчим, порівняно з тваринами із нормальною функцією щитоподібної залози, в сироватці крові – у 2,1 раза. На 8 добу експерименту значення ТБК-активних продуктів у гомогенаті ясен в щурів з гіпотиреозом були нижче на 14,5 %, в сироватці крові – на 25,9 % порівняно з тваринами, у яких запалення перебігало на тлі еутиреозу.

Порівняльне дослідження функціональної активності нейтрофілів (табл. 2) не виявило суттєвих відмінностей у показниках сНСТ-тесту в щурів з експериментальним гіпотиреозом й інтактних тварин, однак при стимуляції пірогенами кількість диформазанопозитивних нейтрофілів підвищилась меншою мірою у щурів зі зниженою продукцією тиреоїдних гормонів. Показник резерву в щурів з гіпотиреозом був на 11 % нижчим порівняно з контролем. Більш

суттєвих змін зазнав коефіцієнт активації нейтрофілів – зниження на 21,9 % ($p < 0,02$).

Розвиток запалення в яснах характеризувався збільшенням вмісту активних нейтрофілів у периферійній крові. На 1 добу від початку експерименту показники сНСТ-тесту були вищі на 78 % ($p < 0,001$) порівняно з контролем. Меншою мірою на 49 % ($p < 0,001$) змінилися показники індукованого НСТ-тесту, показник резерву склав $1,40 \pm 0,08$, що на 18 % менше, ніж у контролі. Зменшення показника резерву відображає зниження функціональних резервів нейтрофілів, характерне для запалення. На це ж вказує і суттєве зниження коефіцієнта метаболічної активації нейтрофілів (69 % від рівня здорових тварин). На 8 добу з моменту нанесення травми показники сНСТ-тесту й іНСТ-тесту знизилися майже до рівня інтактних щурів. ПР на 8 добу з моменту нанесення пошкодження залишався нижчим контрольних значень ($1,54 \pm 0,09$, $p > 0,05$), а коефіцієнт резерву також дещо збільшився, порівняно з 1 добою, однак був достовірно нижчим, ніж у контрольних тварин (87 % від норми). В експериментах *in vivo* та *in vitro* показано зниження продукції супероксидного аніон-радикала на тлі гіпотиреозу, що відповідає отриманим нами результатам [10, 11,

Таблиця 1. Концентрація продуктів вільнорадикального окиснення у тварин з гострим пародонтитом на тлі гіпотиреозу, $M \pm m$

Показник/ група тварин	Інтактні тварини (n=10)	Гіпотиреоз (n=10)	Гострий пародонтит		Гострий пародонтит+гіпотиреоз	
			1 доба (n=7)	8 доба (n=7)	1 доба (n=7)	8 доба (n=7)
АФО (ум.од.)	$0,37 \pm 0,02$	$0,25 \pm 0,01$ $p < 0,001$	$0,92 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$0,84 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$0,68 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$0,61 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ГПЛ, сироватка (ум. од./мл)	$2,75 \pm 0,23$	$2,05 \pm 0,18$ $p < 0,05$	$5,85 \pm 0,77$ $p_1 < 0,002$	$4,95 \pm 0,29$ $p_1 < 0,001$	$3,20 \pm 0,21$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	$3,05 \pm 0,16$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
ГПЛ, гомогенат (ум. од./г)	$5,86 \pm 0,37$	$4,20 \pm 0,46$ $p < 0,02$	$8,95 \pm 0,52$ $p_1 < 0,001$	$6,26 \pm 0,30$ $p_1 > 0,05$	$5,90 \pm 0,39$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	$6,45 \pm 0,32$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
ТБК-активні продукти, сироватка (мкмоль/л)	$1,84 \pm 0,48$	$1,66 \pm 0,16$ $p > 0,05$	$4,01 \pm 0,51$ $p_1 < 0,01$	$2,48 \pm 0,11$ $p_1 > 0,05$	$1,93 \pm 0,12$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,002$	$1,97 \pm 0,14$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,02$
ТБК-активні продукти, гомогенат (мкмоль/кг)	$5,64 \pm 0,48$	$4,87 \pm 0,45$ $p > 0,05$	$7,11 \pm 0,44$ $p_1 < 0,05$	$6,39 \pm 0,26$ $p_1 > 0,05$	$5,83 \pm 0,47$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$5,57 \pm 0,35$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітки: тут і у таблицях 2, 3.

1. p – достовірність різниці тварин з гіпотиреозом відносно інтактних тварин;
2. p_1 – достовірність різниці еутиреоїдних і гіпотиреоїдних тварин з гострим пародонтитом відносно інтактних;
3. p_2 – достовірність різниці гіпотиреоїдних тварин з гострим пародонтитом відносно еутиреоїдних на відповідні доби дослідження.

Таблиця 2. Показники НСТ-тесту в щурів з гострим пародонтитом на тлі гіпотиреозу, $M \pm m$

Показник/ група тварин	Інтактні тварини (n=10)	Гіпотиреоз (n=10)	Гострий пародонтит		Гострий пародонтит+гіпотиреоз	
			1 доба (n=7)	8 доба (n=7)	1 доба (n=7)	8 доба (n=7)
сНСТ-тест (%)	$15,53 \pm 1,57$	$18,15 \pm 0,71$ $p > 0,05$	$27,59 \pm 1,12$ $p_1 < 0,001$	$18,13 \pm 0,75$ $p_1 > 0,05$	$21,61 \pm 0,89$ $p_1 > 0,01$ $p_2 < 0,002$	$13,11 \pm 0,41$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
іНСТ-тест (%)	$25,96 \pm 1,01$	$27,04 \pm 1,09$ $p > 0,05$	$38,67 \pm 0,74$ $p_1 < 0,001$	$27,95 \pm 0,68$ $p_1 > 0,05$	$29,62 \pm 0,95$ $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,001$	$17,24 \pm 0,54$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,002$
ПР	$1,65 \pm 0,11$	$1,49 \pm 0,12$ $p > 0,05$	$1,40 \pm 0,08$ $p_1 > 0,05$	$1,54 \pm 0,09$ $p_1 > 0,05$	$1,37 \pm 0,09$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$1,31 \pm 0,06$ $p_1 < 0,02$ $p_2 > 0,05$
$K_{закт}$	$0,401 \pm 0,014$	$0,329 \pm 0,012$ $p < 0,02$	$0,277 \pm 0,009$ $p_1 < 0,001$	$0,351 \pm 0,011$ $p_1 < 0,02$	$0,270 \pm 0,008$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$0,239 \pm 0,007$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

16, 17]. Дослідження функціональної активності нейтрофілів периферійної крові у щурів із запаленням, що триває на тлі гіпотиреозу, показало зниження інтенсивності дихального вибуху в поліморфно-ядерних лейкоцитах. На всіх термінах експерименту значення як спонтанного, так і стимульованого НСТ-тесту (табл. 2) були нижчими, порівняно з тваринами, у яких запальний процес перебігав без зміни гормонального фону. На першу добу експерименту в щурів з гіпотиреозом показники сНСТ-тесту й іНСТ-тесту були достовірно нижчими в 1,38 і 1,31 раза відповідно. Показник резерву, а також коефіцієнт активації нейтрофілів через добу від моменту нанесення травми суттєво не відрізнялись в порівнюваних групах. Через 8 діб з моменту нанесення пошкодження ясен у щурів з гіпотиреозом показники НСТ-тесту знизилися, що супроводжувало-

ся зменшенням показника резерву до $1,31 \pm 0,06$ і $K_{\text{акт}}$ до $0,239 \pm 0,007$. У цей термін експерименту значення сНСТ-тесту й іНСТ-тесту були нижчими в 1,39 і 1,64 раза порівняно з тваринами, у яких запалення перебігало без порушень гормонального фону.

Зниження оксигензалежної біоцидності нейтрофілів супроводжувалося посттравматичними нагноєннями, відсоток яких до 8 доби в групі щурів з незмінним гормональним фоном склав 56,4 %. Більш низькі показники НСТ-тесту і рівня продуктів ліпідної пероксидації у щурів з гіпотиреозом супроводжувалися зменшенням посттравматичних нагноєнь в 1,5 раза.

Рівень ВГ (табл. 3) в гомогенаті ясен у щурів з гіпотиреозом склав $(2,68 \pm 0,12)$ мг/г, що в 1,23 раза нижче від рівня еутиреоїдних тварин.

Таблиця 3. Концентрація відновленого глутатіону в щурів з гострим пародонтитом на тлі гіпотиреозу, $M \pm m$

Умова досліджу		Гомогенат ясен (мг/г)	Гемолізат еритроцитів (мг/л)
Інтактні (n=10)		$3,98 \pm 0,15$	$72,6 \pm 2,5$
Гіпотиреоз (n=10)		$2,68 \pm 0,12$ $p < 0,001$	$58,7 \pm 1,8$ $p < 0,001$
Гострий пародонтит (n=7)	1 доба	$3,28 \pm 0,06$ $p_1 < 0,001$	$84,1 \pm 3,4$ $p_1 < 0,02$
	8 доба	$2,90 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$	$87,3 \pm 4,5$ $p_1 < 0,02$
Гострий пародонтит + гіпотиреоз (n=7)	1 доба	$2,54 \pm 0,11$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$51,1 \pm 2,7$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
	8 доба	$2,48 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$48,9 \pm 1,5$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Отримані дані узгоджуються з результатами досліджень інших авторів, що свідчать про зниження рівня ВГ в різних тканинах при гіпотиреозі [11, 12]. Визначення ВГ у гемолізаті еритроцитів щурів з гіпотиреозом також виявило більш низькі його значення порівняно з інтактними тваринами – рівень склав 81 % від норми. Нанесення гострої травми еутиреоїдним тваринам призвело до зниження концентрації ВГ, порівняно з інтактними тваринами, на 17,6 %, а до 8 доби спостерігалось подальше зниження і показник склав 72,9 % від норми. У гемолізаті еритроцитів щурів з гострою травмою ясен спостерігали тенденцію до підвищення рівня глутатіону, і до 8 доби з моменту нанесення травми його рівень був вищим від вихідних значень на 20,2 %. Вміст ВГ в гомогенаті ясен у щурів з гіпотиреозом був нижчим на 29,1 і на 16,9 % (на 1 і 8 доби після нанесення травми відповідно), порівняно з тваринами, у яких запалення тривало на тлі не зміненого гормонального фону. Концентрація ВГ в гемолізаті еритроцитів у цій групі була також більш низькою і склала на 1 добу – 60,7 %, на 8 – 56,0 % від рівня еутиреоїдних тварин.

ВИСНОВКИ Отримані результати свідчать про те, що наявність гіпотиреозу в експериментальних тварин впливає на функціональний стан нейтрофілів і активність у них оксигензалежних процесів. Запальний процес, що перебігає у пародонті щурів на тлі гіпотиреозу, характеризується більш низькими показниками сНСТ-тесту та іНСТ-тесту порівняно із твари-

нами з еутиреозом. Зниження метаболічних і оксидативних процесів в осередку пошкодження при гіпотиреозі супроводжується зниженням рівня ГПЛ, ТБК-активних продуктів і ВГ як в осередку пошкодження пародонта, так і в крові, що зумовлює зменшення інтенсивності пошкодження тканин і більш низький рівень гнійних процесів у щурів з гострою травмою м'яких тканин ясен.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Диагностическая ценность лейкоцитарных тестов. II. Определение бицидности лейкоцитов : методические рекомендации / под ред. Д. Н. Маянского. – Новосибирск, 1996. – 32 с.
2. Колесова О. Е. Пероксидное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах / О. Е. Колесова, А. А. Маркин, Т. Н. Федорова // Лаб. дело. – 1984. – № 9. – С. 540–546.
3. Лабораторні методи дослідження у біології, тваринництві і ветеринарній медицині : довідник / [В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич та ін.] – Львів : СПОЛОМ, 2012. – 764 с.
4. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
5. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков и др. – М. : Слово, 2006. – С. 53–62.
6. Москвина Т. С. Эффективность лечения пародонтита у больных с нарушением функции щитовидной железы / Т. С. Москвина // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 47–50.
7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Ю. М. Кожем'якін,

- О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова]. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.
8. Пат. № 65771 Спосіб моделювання пародонтиту / Мачоган В. Р., Авдеев О. В. – Бюл. № 23. – 2011.
9. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // в кн. : Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
10. Титов В. Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы / В. Н. Титов // Клин. лаб. диагн. – 2003. – № 12. – С. 3–10.
11. Allen T. Oxidative stress by inorganic arsenic: modulation by thyroid hormones in rat / T. Allen, S. V. Rana // Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol. – 2003. – № 135. – P. 157–162.
12. Lipid peroxidation and free radical scavengers in thyroid dysfunction in the rat: a possible mechanism of injury to heart and skeletal muscle in hyperthyroidism / K. Asayama, K. Dobashi, H. Hayashibe [et al.] // Endocrinology. – 1987. – Vol. 121, № 2. – P. 112–118.
13. Interleukin-18, a proinflammatory cytokine, contributes to the pathogenesis of non-thyroidal illness mainly via the central part of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis / A. Boelen, J. Kwakkel, M. Platvoet-ter Schiphorst [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2004. – Vol. 151, № 4. – P. 497–502.
14. Simultaneous changes in central and peripheral components of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in lipopolysaccharide-induced acute illness in mice / A. Boelen, J. Kwakkel, D. C. Thijssen-Timmer [et al.] // J. Endocrinol. – 2004. – Vol. 182, № 2. – P. 315–323.
15. Isman C. A. Methimazole-induced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury in experimental colitis / C. A. Isman, B. C. Yegen, I. Alican // J. Endocrinol. – 2003. – Vol. 177, № 3. – P. 471–476.
16. Thyroid hormone regulation of cell migration and oxidative metabolism in polymorphonuclear leukocytes: clinical evidence in thyroidectomized subjects on thyroxine replacement therapy / F. Marino, L. Guasti, M. Cosentino [et al.] // Life Sci. – 2006. – Vol. 78, № 10. – P. 1071–1077.
17. Nongenomic effect of thyroid hormone on free-radical production in human polymorphonuclear leukocytes / E. Mezosi, J. Szabo, E. V. Nagy [et al.] // J. Endocrinol. – 2005. – Vol. 185, № 1. – P. 121–129.
18. Cellular metabolism as a basis for immune privilege / M. K. Newell, E. Villalobos-Menuet, S. C. Schweitzer [et al.] // J. Immune Based Ther Vaccines. – 2006. – № 4. – P. 1.
19. Evaluation of oxidative phosphorylation in hearts from euthyroid, hypothyroid and hyperthyroid rats / K. Nishiki, M. Ericinska, D. F. Wilson [et al.] // Am. J. Physiol. – 1978. – Vol. 235, № 5. – P. 212–219.
20. Rao M. K. Extracellular metabolism of thyroid hormones by stimulated granulocytes / M. K. Rao, A. L. Sagone // Infect Immun. – 1984. – Vol. 43, № 3. – P. 846–849.
21. Propylthiouracil treatment decreases the susceptibility to oxygen radical-induced lung damage in newborn rats exposed to prolonged hyperoxia / M. Rodriguez-Pierce, I. R. Sosenko, P. Whitney [et al.] // Pediat Res. – 1994. – № 35. – P. 530–535.
22. Hypothyroidism attenuates protein tyrosine nitration, oxidative stress and renal damage induced by ischemia and reperfusion: effect unrelated to antioxidant enzymes activities. / V. M. Tenorio-Velazquez, D. Barrera, M. Franco [et al.] // BMC Nephrol. – 2005. – № 6. – P. 12.
23. Ellman George L. Tissue sulfhydryl groups / L. Ellman George // Arch. of Biochem. and Biophys. – 1959. – Vol. 82, № 1. – P. 70–77.

Отримано 24.01.13

УДК 616.728.3-018:576.71+616.36-001

©Н. Є. Лісничук, К. С. Волков, З. М. Небесна

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

Центральна науково-дослідна лабораторія, кафедра гістології та ембріології

ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ АРТИКУЛЯРНИХ ТА ПЕРИАРТИКУЛЯРНИХ ТКАНИН КОЛІННОГО ТА КУЛЬШОВОГО СУГЛОБІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ АРТИКУЛЯРНИХ ТА ПЕРИАРТИКУЛЯРНИХ ТКАНИН КОЛІННОГО ТА КУЛЬШОВОГО СУГЛОБІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ – В експерименті на білих нелінійних щурах-самцях досліджено структурну перебудову артикулярних та періартикулярних тканин великих суглобів за умов токсичного гепатиту. Встановлено, що хронічне ураження печінки спричиняє істотні реактивні зміни в колінному та кульшовому суглобах, характерні для запальних процесів їх артикулярних та періартикулярних тканин.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ АРТИКУЛЯРНЫХ И ПЕРИАРТИКУЛЯРНЫХ ТКАНЕЙ КОЛЕННОГО И ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ – В эксперименте на белых нелинейных крысах-самцах исследована структурная перестройка артикулярных и периастикулярных тканей суставов в условиях токсического гепатита. Установлено, что хроническое поражение печени вызывает серьезные реактивные изменения в коленном и тазобедренном суставах, характерные для воспалительных процессов их артикулярных и периастикулярных тканей.

HISTOLOGICAL CHANGES OF ARTICULAR AND PERIARTICULAR TISSUES OF KNEE AND HIP JOINTS IN THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL LIVER DAMAGE – In the experiment on nonlinear white male rats it was examined the structural reorganization of articular and periarticular tissues of large joints of experimental animals in toxic hepatitis. It was found that chronic liver disease causes significant reactive changes in the knee and hip joints, typical for inflammatory processes of articular and periarticular tissues.

Ключові слова: експериментальне ураження печінки, колінний суглоб, кульшовий суглоб, гістологічні зміни.

Ключевые слова: экспериментальное поражение печени, коленный сустав, тазобедренный сустав, гистологические изменения.

Key words: experimental liver damage, knee joint, hip joint, histological changes.

ВСТУП Серед найбільш значущих для суспільства захворювань особливе місце посідає остеоартроз (ОА) – хронічне прогресуюче захворювання суглобів, що характеризується деградацією суглобового хряща (СХ) з подальшими змінами в субхондральній кістковій тканині, розвитком крайових остеофітів, що призводить до втрати СХ та супутнього ураження інших компонентів суглоба [1]. Основу ураження суглобів при ОА становлять зміни хрящової тканини: дегенерують і гинуть клітини хряща – хондроцити, деполімеризується основна речовина, що виробляється ними, знижується кількість глікозаміногліканів (ГАГ), “слабшає” і прогресивно дегенерує хрящ. Зміни кісткової тканини включають її розростання та утворення остеофітів. До патологічного процесу залучаються синовіальна оболонка, фіброзна капсула, навколосуглобові м’язи. За частотою ураження перше місце посідає кульшовий суглоб, друге – колінний, третє – плечовий [2].

Існує взаємозв’язок між метаболічними змінами у крові, тканині печінки та морфологічними змінами суглобового хряща і періартикулярних тканин [3]. Перебіг хронічних захворювань печінки супроводжується істотними порушеннями мінерального обміну, системи кальцієрегулювальних гормонів, що створює передумови дисбалансу процесів ремоделювання кісткової тканини та формування остеопенічного синдрому й остеопорозу [4]. Низьку кісткову масу описано в асоціації з первинним біліарним цирозом та іншими холестатичними недугами печінки, гемохроматозом, хронічними вірусними гепатитами, цирозом печінки різної етіології, алкогольними ураженнями печінки [5]. Порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини реєструють у 30–75 % хворих із хронічними недугами печінки, сприяючи вагомому зростанню ризику не тільки нетравматичних переломів кісток [6], а і, внаслідок погіршення якості кісткової тканини, розвитку остеоартрозу. Механізми прогресуючих втрат кісткової маси при хронічних захворюваннях печінки остаточно не встановлено, не з’ясовано основних чинників їх ризику, відтак не розроблено методів профілактики та лікування цього стану.

Метою цієї роботи було встановлення структурної перебудови артикулярних та періартикулярних тканин колінного та кульшового суглобів тварин за умов експериментального токсичного гепатиту.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження виконано на 30 статевозрілих безпородних білих щурах-самцях масою тіла (150±5) г, яких утримували на стандартних умовах віварію. Всі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили із дотриманням правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей, а також згідно з науково-практичними рекомендаціями з утримання лабораторних тварин та роботи з ними [7, 8].

Піддослідних тварин поділили на такі групи: контрольна – 10 особин; експериментальна група тварин із змодельованим хронічним токсичним ураженням печінки – 20 особин. Моделлю токсичного ураження печінки слугувала тривала інтоксикація тетрахлорметаном (CC₁₄). Тетрахлорметан вводили внутрішньочеревино у вигляді 50 % олійного розчину в дозі 0,2–0,4 мл на 100 г маси тіла тварини 2–3 рази в тиждень [9]. Через 30 діб від початку введення CC₁₄ тварин виводили з експерименту в умовах знеболювання тіопенталом натрію.

Для гістологічних досліджень забирали матеріал колінного і кульшового суглобів, фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Після декальцинації матеріалу в 25 % розчині трилону Б (впродовж 30 днів) здійснювали його проводку через спирти зростаючої концентрації, заключення в парафін та порізка

на мікротомі. Зрізи товщиною 5–6 мкм, забарвлені гематоксилином і еозином, досліджували за допомогою мікроскопа "SEOSKAN" і документували відеокамерою "Vision CCD Camera" [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Мікроскопічні дослідження кульшового суглоба тварин при експериментальному гепатиті показали, що у поверхневій гіаліновій хрящовій пластинці наявні ділянки з порушенням упорядкованого розташування хондроцитів. У частині хондроцитів першого і другого порядків змінні ядра, наявний їх пікноз. Відмічаються ділянки хряща, де відсутні клітини, а на їх місці розташовані помірно базофільні ділянки міжклітинної речовини (рис. 1).

У кістковій тканині окремі остеони виглядають деформованими, а їх гаверсові канали мають невелику площу.

У губчастій частині кістки кісткові балки виглядають витонченими, між ними розташовані широкі по-

рожнини з червоним кістковим мозком. Волокнистий шар суглобової капсули місцями набряклий і не щільно прилягає до окістя в ділянці діяфізу (рис. 2).

При великому збільшенні світлооптичного мікроскопа спостерігаються значно змінні ділянки гіалінового хряща метаепіфізарної пластинки суглоба. Втрачається упорядковане розташування хондроцитів у вигляді стовпчиків, частина деструктивно змінених клітин, утворюють скупчення, мають пікнотичні ядра та підвищену базофілію цитоплазми. Міжклітинна речовина у таких ділянках стає неоднорідною за забарвленням (рис. 3).

В компактній частині кістки кульшового суглоба спостерігають змінні остеони і вставні пластинки. Тинкторіальні властивості останніх порушені, вони світліше забарвлені й втрачають упорядкованість розташування пластинок, мають вигляд безструктурних конгломератів (рис. 4).

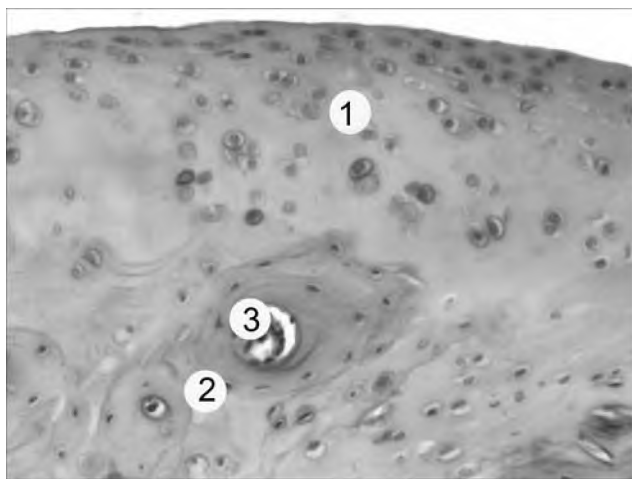


Рис. 1. Гістологічні зміни в кульшовому суглобі щура при експериментальному гепатиті. Суглобовий хрящ (1), остеони кістки (2), гаверсовий канал (3). Забарвлення гематоксилином і еозином. x 400.

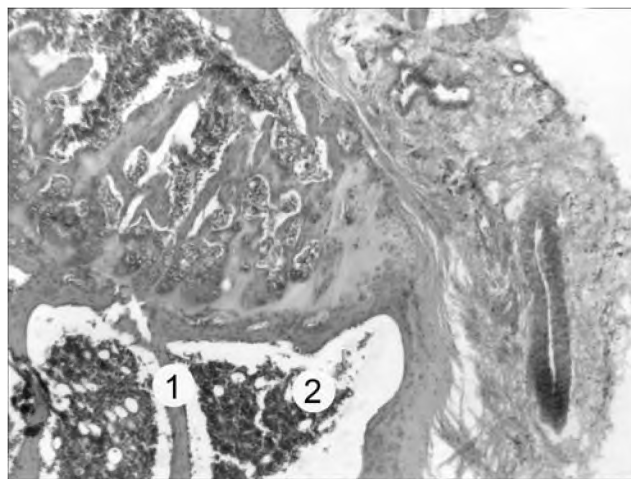


Рис. 2. Гістологічні зміни в кульшовому суглобі тварини при експериментальному гепатиті. Балки губчастої частини кістки (1), порожнини з червоним кістковим мозком (2). Забарвлення гематоксилином і еозином. x 100.

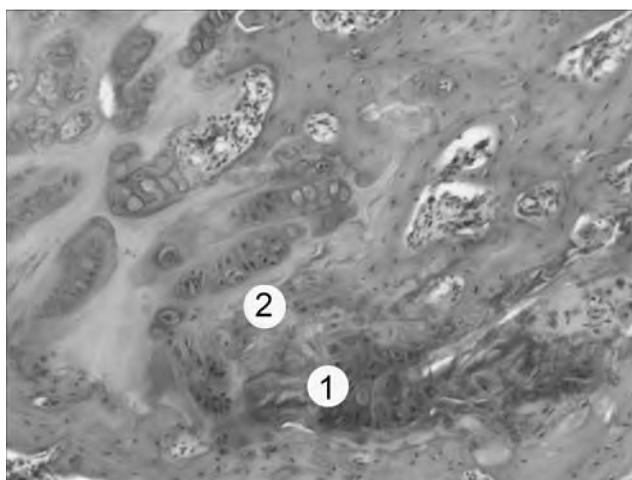


Рис. 3. Гістологічні зміни в кульшовому суглобі тварини при експериментальному гепатиті. Порушення розташування хондроцитів і їх деструкція в метаепіфізарній пластинці (1), змінена міжклітинна речовина (2). Забарвлення гематоксилином і еозином. x 200.

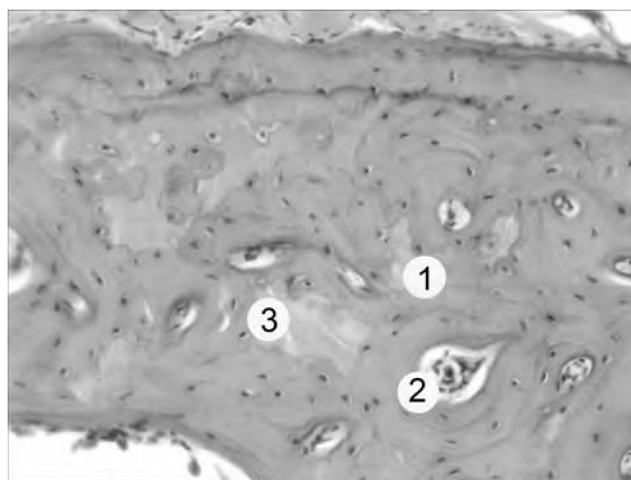


Рис. 4. Гістологічні зміни в кульшовому суглобі тварини при експериментальному гепатиті. Компактна частина кістки (1), остеон (2), вставні пластинки (3). Забарвлення гематоксилином і еозином. x 200.

Біля окістя виявляються артерії з потовщеною стінкою і звуженим просвітом, а окремі остеони включають базофільні безструктурні конгломерати (рис. 5).

За умов токсичного гепатиту встановлено, що сполучна тканина, що оточує суглоб, набрякла, волокнисті структури розташовані рихло, між ними світлий

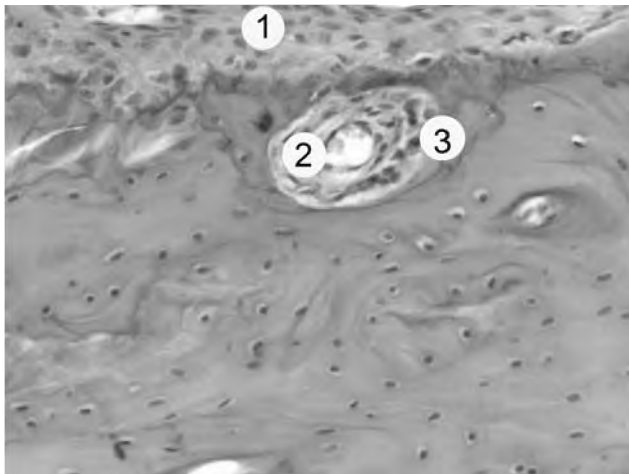


Рис. 5. Гістологічні зміни в кульшовому суглобі тварини при експериментальному гепатиті. Окістя (1), артерія (2), остеон (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 200.

Гістологічні дослідження кульшового суглоба тварин при експериментальному панкреатиті показали, що поверхнева гіалінова хрящова пластинка не має значних порушень структурної організації. Хондроцити першого і другого порядків упорядковано розташовані в її складі. Проте метаепіфізарна пластинка деструктивно змінена, вона ущільнена, базофільна, хондроцити дезорганізовані. На окремих ділянках хондроцити зруйновані, тому пластинка має вигляд безструктурної маси. В окремих збільшених порожнинах кістки в ділянці епіфіза кістковий мозок у вигляді скупчень гемопоетичних клітин. Суглобова капсула представлена щільно розташованими волокнами, має неширокі світлі проміжки і вкрита тонким клітинним шаром. Чітко визначається суглобова порожнина, що обмежена капсулою та суглобовою поверхнею.

Таким чином, проведені гістологічні дослідження показали, що на 30 добу експериментального гепатиту в кульшовому та колінному суглобах наявні реактивні зміни всіх структурних компонентів досліджуваних органів та істотні судинні розлади.

ВИСНОВОК За умов токсичного ураження печінки в кульшовому та колінному суглобах розвиваються морфологічні зміни, характерні для запальних процесів великих суглобів, а саме: виражені зміни гіалінового хряща метаепіфізарної пластинки, набряк сполучної тканини, порушення упорядкованого розташування вставних пластинок компактної частини кістки, істотні судинні розлади.

Перспективи подальших досліджень Встановлення особливостей реорганізації органів, втягнутих у патологічний процес за умов коморбідності, а також розробка адекватної їх профілактики та корекції

аморфний компонент міжклітинної речовини. Між компактною частиною суглобової кістки та щільною сполучнотканинною капсулою наявні ділянки гістоцитарної інфільтрації – запальна інфільтрація. В інфільтраціях наявні лімфоцити, а також з домішкою макрофагів та нейтрофілів. Іноді спостерігають ознаки гіпертрофії ворсинок синовіальної оболонки (рис. 6).

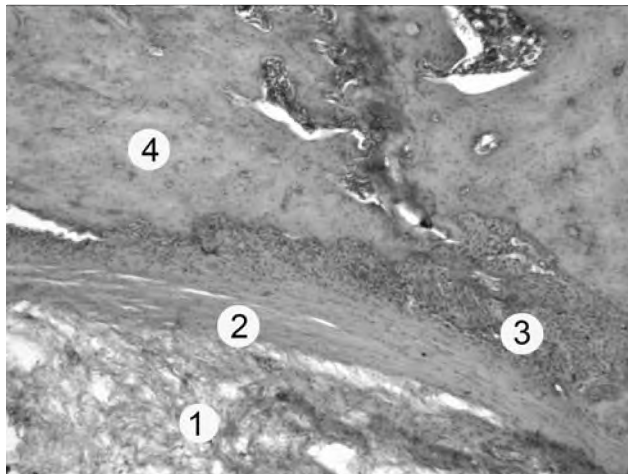


Рис. 6. Гістологічні зміни в кульшовому суглобі щура при експериментальному гепатиті. Сполучна тканина (1), суглобова капсула (2), інфільтрована ділянка (3), компактна частина кістки (4). Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 100.

є перспективним напрямком подальших наукових досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В. Н. Остеоартроз: практическое руководство / В. Н. Коваленко О. П. Борткевич. – Морион, Киев, 2003. – 448 с.
2. Синяченко О.В. Современные аспекты анализа синовиальной жидкости / О. В. Синяченко // Украинский ревматологический журнал. – 2008. – Т. 2, № 32. – С. 30–39.
3. Магомедов С. Биохимические изменения в биологических жидкостях при развитии остеоартроза коленного сустава / С. Магомедов, И. М. Заирный, Т. А. Кузуб // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2003. – № 1. – С. 33–38.
4. Уровень распространенности заболеваемости болезнями органов пищеварения у городских жителей / Ю. А. Филиппов, З. Н. Шмигель, Л. Н. Петречук, И. Ю. Скирда // Гастроэнтерология. – 1999. – Вып. 28. – С. 7–9.
5. Пашков О. Є. Розробка біологічних заміників синовіальної рідини для профілактики і лікування остеоартрозу: дис. ... канд. наук : 14.01.21 / Пашков О. Є. – 2007. – 184 с.
6. Внутрисуставная озонотерапия в коррекции нарушений обмена коллагена при травматических повреждениях коленного сустава / А. Н. Беляев, А. Н. Захватов, С. А. Козлов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9. – С. 209–211.
7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – Київ : Авіцена, 2002. – 156 с.
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 56 p.
9. Доклинические исследования лекарственных средств (методические рекомендации) / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 568 с.
10. Микроскопическая техника. Руководство для врачей и лаборантов / под редакцией Д. С. Саркисова и Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.

Отримано 16.01.13

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ СУБЛІМОВАНОГО ПОРОШКУ КАВУНА НА СТАН СТАТЕВОЇ СИСТЕМИ У ТВАРИН

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ СУБЛІМОВАНОГО ПОРОШКУ КАВУНА НА СТАН СТАТЕВОЇ СИСТЕМИ У ТВАРИН – У статті представлено результати дослідження впливу сублімованого порошку кавуна та препарату порівняння “Апіпрост” на перебіг скипидарного простатиту в щурів-самців старечого віку. Результати експериментальних досліджень свідчать про значну протастопротекторну дію сублімованого порошку кавуна та роблять його перспективним для профілактичної та лікувальної антиейджингової терапії захворювань передміхурової залози.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СУБЛИМИРОВАННОГО ПОРОШКА АРБУЗА НА СОСТОЯНИЕ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У ЖИВОТНЫХ – В статье представлены результаты исследования влияния сублимированного порошка арбуза и препарата сравнения “Апипрост” на течение скипидарного простатита у крыс-самцов старческого возраста. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о значительном протастопротекторном действии сублимированного порошка арбуза и делают его перспективным для профилактической и лечебной антиэйджинговой терапии заболеваний предстательной железы.

RESEARCH OF INFLUENCE OF THE SUBLIMATED POWDER OF WATERMELON ON THE STATE OF SEXUAL SYSTEM IN ANIMALS – This article describes the results of the research of influence of sublimated powder of watermelon and comparator drug “Antiprost” on the flow of turpentine disease of prostate gland of old male rats. The results of experimental researches confirm the significant prostate-protector action of the sublimated powder of watermelon and made it perspective for prophylactic and medical antiage-old therapy of diseases of prostate gland.

Ключові слова: сублімований порошок кавуна, скипидарний простатит, передміхурова залоза, антиейджинг.

Ключевые слова: сублимированный порошок арбуза, скипидарный простатит, предстательная железа, антиэйджинг.

Key words: sublimated powder of watermelon, turpentine disease of prostate gland, prostate gland, antiage-old therapy.

ВСТУП Відомо, що вікові зміни торкаються функціонального стану статевих органів, які беруть участь у діяльності репродуктивної функції, зокрема передміхурової залози в чоловіків. Наслідком цих змін можуть бути запальні захворювання – простатит, доброякісна гіперплазія передміхурової залози тощо. У даних випадках застосування антиейджингової терапії може попередити вікові зміни, розвиток захворювань, подовжити чоловіче статеве життя та покращити демографічну ситуацію в Україні [1–3, 15, 17–19].

Перспективним для застосування в урології є кавун звичайний, що за рахунок оптимального вмісту цинку й селену нормалізує діяльність передміхурової залози, перешкоджає запаленню простати, поліпшує сперматогенез. Завдяки високому вмісту в кавуні антиоксиданта лікопену, амінокислот, вітамінів, органічних кислот, флавоноїдів, що забезпечують антиоксидантні, мембраностабілізуючі, цитопротекторні, протизапальні властивості та активацію вітаукту, кавун може позитивно вплинути на стан передміхурової залози та попередити або вилікувати запалення проста-

ти [2, 16, 20, 21]. Враховуючи, що застосування свіжого кавуна обмежується сезонністю, є необхідність у використанні сучасних технологій, які дозволяють зберегти корисні властивості рослинних об'єктів, забезпечити їх відповідну біодоступність, мікробіологічну чистоту та тривалість зберігання. Одним із найнадійніших методів повного збереження біологічно активних речовин рослин, отримання фітозасобів з унікальними новими властивостями є використання ліофілізації (сублімаційного сушіння) [13, 14]. На кафедрі технології ліків ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” методом ліофілізації було отримано нову стандартизовану фітосубстанцію – сублімований порошок кавуну (СПК) та проведено його комплексне дослідження [7–12].

Метою дослідження було вивчення впливу СПК та препарату порівняння природного походження “Апіпрост” на перебіг скипидарного простатиту в щурів-самців старечого віку.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Враховуючи, що експеримент присвячений темі антиейджингу, в досліджах використовували білих безпородних щурів-самців старечого віку. Вибір віку тварин для дослідження проводили з урахуванням їх співвідношення з віком людини [4, 6]: репродуктивний (5–7 місяців) – 20–24 роки; зрілий (10–20 місяців) – 31–55 років; старечий (21–26 місяців) – 56 і більше років. Розподіл щурів-самців по групах подано в таблиці 1.

Після рандомізації у тварин моделювали скипидарний простатит відповідно до методики [5, 6]. Об'єкти дослідження, згідно з таблицею 1, вводили тваринам внутрішньошлунково у превентивно-лікувальному режимі: протягом 14 діб до та щодня після маніфестації патології протягом 14 діб. На 15 добу до виведення тварин з експерименту їх зважували, брали кров з хвостової вени для проведення клінічного аналізу та виводили з досліду методом декапітації в умовах барбамілового наркозу. Функціональний стан передміхурової залози (ПЗ) щурів оцінювали за допомогою таких показників: макроскопічне дослідження ПЗ, масовий коефіцієнт ПЗ (МКПЗ), клінічний аналіз крові, біохімічні показники, які визначали в гомогенаті передміхурової (ГПЗ) та в сироватці крові (СК). У крові визначали швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та кількість лейкоцитів. У СК та ГПЗ визначали показни-

Таблиця 1. Розподіл тварин по групах у досліді на моделі скипидарного простатиту в щурів-самців старечого віку

Умова досліді	Вік тварини	Кількість тварин
Інтактний контроль	Старечий – 21 місяць	6
Контрольна патологія	Старечий – 21 місяць	6
ЛП кавуна, 100 мг/кг	Старечий – 21 місяць	6
Апіпрост, 57,6 мг/кг	Старечий – 21 місяць	6

ки, що характеризують функціональний стан ПЗ за рівнем маркерного ферменту запалення в ПЗ – кислотофосфатази (КФ) та інтенсивність процесів ПОЛ та стан АОЗ за рівнем ТБК-АП та G-SH відповідно.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Результати проведеного дослідження наведено у таблиці 2.

Аналіз результатів, що характеризують функціональний стан організму та ПЗ щурів-самців при моделюванні скипидарного простатиту, свідчить про те, що введення скипидару призводить до патологічних змін в організмі та ПЗ тварин групи КП. Так, у процесі макроскопічного дослідження ПЗ спостерігали осередки запалення та некрозу, що відбилося у достовірному відношенні до групи ІК зменшенні у 1,3 раза МКПЗ (табл. 2). Про наявність запального процесу в організмі тварин свідчить виражене відносно ІК збільшення у 2 рази ШОЕ та в 1,9 раза кількості лейкоцитів у крові щурів-самців старечого віку групи КП. Про порушення цілості мембран клітин простати свідчить достовірно, порівняно з групою ІК, зменшення в 1,54 раза у ГПЗ та відповідне збільшення в 1,48 раза у СК активності маркерного ферменту запального процесу в передміхуровій залозі КФ (табл. 2). Активація процесів ПОЛ в організмі щурів старечого віку групи КП віддзеркалилась у вірогідному відношенні до ІК збільшенні у 1,7 раза в СК та у 1,8 раза в ГПЗ рівня кінцевих продуктів

ПОЛ – ТБК-реактивів (табл. 2). Виснаження функцій ФАОС організму тварин проявилось у достовірному, порівняно з ІК, виснаженні запасів відновленого глутатіону G-SH у СК та в ГПЗ у 1,8 та 2,3 раза відповідно (табл. 2). Сублимований порошок кавуна в дозі 100 мг/кг та препарат порівняння “Апіпрост” у дозі 57,6 мг/кг при превентивно-лікувальному введенні щурам-самцям старечого віку зі скипидарним простатитом проявляють рівно виражену простатопротекторну дію. Ця дія опосередкована протизапальними властивостями, що віддзеркалились у вірогідній нормалізації до інтактних значень МКПЗ, достовірному, порівняно з ІК, зменшенні приблизно в 1,5 раза ШОЕ та в 1,6 раза кількості лейкоцитів у крові (табл. 2). Відновлення цілості та стабілізація мембран клітин простати під впливом сублимованого порошку кавуна та апіпросту привела до вірогідного, відносно групи ІК збільшення десь у 1,4 раза в ГПЗ та відповідного зниження в СК приблизно теж у 1,4 раза активності КФ – маркерного ферменту пошкодження клітин простати (табл. 2). Антиоксидантні властивості препаратів, які досліджують, відображено у зниженні інтенсивності процесів ПОЛ, про що свідчить рівень вірогідно близький до інтактного ТБК-реактивів у СК та ГПЗ, а також активації ФАОС, що проявилась у відновленні до інтактних значень запасів відновленого глутатіону G-SH у СК та ГПЗ (табл. 2).

Таблиця 2. Вплив СПК та референтного препарату “Апіпрост” на показники функціонального стану організму та ПЗ щурів-самців старечого віку в умовах скипидарного простатиту

Показник	Умови досліджу			
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	ЛП кавуна, 100 мг/кг	Апіпрост, 57,6 мг/кг
МКПЗ	0,69±0,05	0,53±0,03*	0,64±0,04**	0,62±0,05**
<i>Гематологічні показники</i>				
ШОЕ, мм/год	8,06±0,85	15,98±0,94*	10,11±0,69**	9,86±0,86**
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	10,17±1,23	19,57±1,40*	12,96±1,32**	11,87±1,27**
<i>У сироватці крові</i>				
КФ, ммоль/г-л	0,72±0,06	1,07±0,11*	0,78±0,12**	0,72±0,09**
ТБК-АП, мкмоль/л	0,69±0,09	1,18±0,08*	0,74±0,07**	0,71±0,08**
Відновлений глутатіон G-SH, мкмоль/г	4,98±0,32	2,76±0,51*	4,78±0,85**	4,91±0,93**
<i>У гомогенаті передміхурової залози</i>				
КФ, ммоль/г-л	1,76±0,08	1,14±0,09*	1,62±0,08**	1,68±0,08**
ТБК-АП, мкмоль/л	42,69±3,78	78,28±4,12*	51,14±3,92**	44,21±3,14**
Відновлений глутатіон G-SH, мкмоль/г	2,86±0,15	1,24±0,12*	2,44±0,14**	2,62±0,11**

Примітки: 1. * – відхилення показника достовірно відносно групи інтактного контролю, $p \leq 0,05$;

2. ** – відхилення показника достовірно відносно групи контрольної патології, $p \leq 0,05$.

ВИСНОВКИ Встановлено, що сублимований порошок кавуна та препарат порівняння “Апіпрост” при профілактично-лікувальному введенні щурам-самцям старечого віку зі скипидарним простатитом проявляють рівно виражену простатопротекторну дію. Введення СПК та апіпросту сприяє вірогідній нормалізації до інтактних значень МКПЗ, достовірному, порівняно з ІК, зменшенні ШОЕ та кількості лейкоцитів у крові. Відновлення цілості та стабілізація мембран клітин простати під впливом СПК та апіпросту привела до зниження в СК активності КФ – маркерного ферменту пошкодження клітин простати. СПК та апіпрост сприяють зниженню інтенсивності процесів ПОЛ, про що свідчить рівень, вірогідно близький до інтактного ТБК-реактивів у СК та ГПЗ, а також активації ФАОС, що

проявилась у відновленні до інтактних значень запасів відновленого глутатіону G-SH у СК та ГПЗ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 121 спосіб прожити 121 рік. Антиейджинг HEALTH. – 2010. – № 4 (16). – С. 73–76.
2. Антиейджинг: фітотерапія проти старіння / [Соколова Л. В., Павх О. І., Шаповал О. М. та ін.] ; за ред. Л. В. Соколової. – Тернопіль: Крок, 2011. – 190 с.
3. Антистарість = антиейджинг = антихвороби, або дещо про теорію довіліття. Антиейджинг HEALTH. – 2010. – № 4 (16). – С. 62–65.
4. Гуськова Т. А. Токсикологія лікарських засобів. – М.: Русский врач. – 2003. – 154 с.
5. Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування простатитів: методичні рекомендації /

- [Л. В. Яковлева, Ю. Б. Лар'яновська, О. Я. Міщенко]. – Київ : ДФЦ МОЗ України, 2005. – 35 с.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / [за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова]. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
7. Пат. 46453 А Україна, А 61 К 36/00. Спосіб отримання фітосубстанції на основі кавуна звичайного / Соколова Л. В., Горобець С. В., Вовчук О. О., Тихонова С. О., Скрипник-Тихонов Р. І., Шаповал О. М., Лукієнко О. В. – № u 2009 06117 ; заяв. 15.06.09 ; опубл. 25.12.2009., Бюл. № 24. – 4 с.
8. Перспективи використання сублімованих порошків артишоку, кавуну, аронії в гомеопатії / Л. В. Соколова, С. О. Тихонова, Р. І. Тихонов-Скрипник, А. Є. Соколова : матеріали науково-практичної інтернет-конференції "Сучасні напрямки розвитку гомеопатії в Україні", 26–27 листопада 2009 р. – Х., 2009. – С.13.
9. Соколова Л. В. Біофармацевтичні дослідження впливу кріопротекторів на вміст макро- та мікроелементів в сублімованому порошку кавуна / Л. В. Соколова, С. О. Хара, С. О. Тихонова : матеріали науково-практичної інтернет-конференції "Біофармацевтичні особливості створення лікарських препаратів в аспекті їх медичного застосування", 22–27 листопада 2011 р. – Х., 2011. – С. 31.
10. Соколова Л. В. Вивчення кристалографічних характеристик ліофілізованих порошків кавуна звичайного / Л. В. Соколова, О. О. Вовчук // Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 2. – С. 61–64.
11. Соколова Л. В. Вивчення поляризаційної флуоресценції сублімованих порошків рослин / Л. В. Соколова, С. О. Тихонова : матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Нанотехнології у фармації та медицині", 13 жовтня 2011 р. – Х., 2011. – С. 194–195.
12. Соколова Л. В. Дослідження впливу сублімації на кількісний вміст відновлюючих цукрів у кавуні / Л. В. Соколова, С. О. Тихонова, Л. В. Вронська // Вісник фармації. – 2010. – № 3(63). – С. 44–46.
13. Теорія і практика сублімаційного сушіння / [Соколова Л. В., Барна О. М., Белей Н. М. та ін.] ; за ред. Л. В. Соколової. – Тернопіль : Крок, 2011. – 130 с.
14. Экспериментальные исследования тонкодисперсных порошков, полученных методом лиофилизации в условиях активной гидродинамики / А. Ю. Троянkin, А. М. Каталевич, А. А. Диденко // Вестник МИТХТ. – М., 2010. – Т. 2, № 1. – С. 80–86.
15. Cole T. R. / Anti-aging: are you for or against it? Generations // T. R. Cole, B. Thompson. – 2001. – 24 p.
16. Crop Production: Icebox Watermelons. Washington State University Vancouver Research and Extension Unit website. Retrieved Jul. 17. – 2005. – P. 173.
17. Fisher A. Editorial. Antiaging medicine: the good, the bad, and the ugly // A. Fisher, J. E. Morley // J. Gerontol. Med. Sci. – 2002. – P. 636–639.
18. International Longevity Center / Workshop Report. Is There an Antiaging Medicine? New York: Canyon Ranch Series // [International Longevity Center]. – 2002. – 689 p.
19. Antiaging research and the need for public dialogue. Science // E. T. Juengst, R. H. Binstock, M. J. Mehlman, S. G. Post. – 2003. – P. 299–323.
20. Parsons Jerry. Gardening Column: Watermelons. Texas Cooperative Extension of the Texas A&M University System. Jul. 17, 2005. – P. 2–3.
21. Watermelon History. National Watermelon Promotion Board website. Retrieved Jul. 17, 2005. – 345 p.

Отримано 06.02.13

ОБМІН ДОСВІДОМ

УДК 371.322+378.147

©С. Л. Стефанко

ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”

РОЛЬ САМОПІДГОТОВКИ У НАВЧАННІ СТУДЕНТІВ

РОЛЬ САМОПІДГОТОВКИ У НАВЧАННІ СТУДЕНТІВ – Творча робота студентів сприяє виникненню і активізації у них практичної потреби в навчальному матеріалі, суб'єктивному відкриттю нових узагальнених знань, необхідних для виконання практичних завдань. Використання інтерактивних форм навчання в процесі вивчення клінічних дисциплін збільшує багаж знань студента з одночасним підвищенням пізнавальної здатності, надає йому творчу самостійність, розширює обсяг надбаних практичних навичок.

РОЛЬ САМОПОДГОТОВКИ В ОБУЧЕННІ СТУДЕНТОВ – Творческая работа студентов способствует возникновению и активизации в них практической потребности в материале, субъективному открытию новых обобщенных знаний, необходимых для выполнения практических заданий. Использование интерактивных форм обучения в процессе изучения клинических дисциплин увеличивает багаж знаний студента с одновременным повышением познавательной способности, придает ему творческую самостоятельность, расширяет объем приобретенных практических навыков.

THE ROLE OF SELF-TUITION IN STUDENTS' LEARNING – The creative work of students contributes to the activation in their practical needs in the material, subjective discovery of new generalized knowledge to practical tasks. The use of interactive forms of education in the study of clinical disciplines increases the knowledge base of the student while enhancing cognitive abilities, gives it a creative independence, increases the amount of acquired practical skills.

Ключові слова: заняття, інтерактивність, навчання.

Ключевые слова: занятия, интерактивность, обучение.

Key words: employment, interactivity, education.

Вивчення будь-якої дисципліни залежить, крім об'єктивних умов, і від самого студента: його бажання, усвідомлення необхідності самостійної активної роботи з освоєння професії [1]. Ефективність вирішення проблем освіти, по суті, неможлива без використання сучасних досягнень психології у педагогічній діяльності, особливо в організації самонавчання студентів.

Важливою частиною педагогічного процесу на кафедрі є залучення студентів до наукової творчості. Лише студентська науково-дослідна та навчально-дослідницька робота дозволяє глибоко засвоїти надбані знання майбутньої професії лікаря.

Використання у викладанні різних форм самостійної роботи студентів передбачає максимальну індивідуальність кожного студента і є засобом вдосконалення знань, розвиває вміння шукати додатковий матеріал, націлює на систематичне поповнення і оновлення знань у величезному потоці інформації [2, 3]. Під час самостійної роботи набувається вміння ставити перед собою певні цілі й домагатися їх досягнення власними силами, а також виховується самостійність, як якість особистості.

Стимулювати у студентів стійкий інтерес до навчання допомагають заняття в студентському науковому

гуртку. Заняття в науковому гуртку дозволяють студентам не тільки більш ґрунтовно і глибоко вивчити досягнення і проблеми дисципліни, а й розвивають громадянськість, комунікабельність, сприяють процесу соціалізації особистості. Формування колективу однопідприємців і їх творча взаємодія сприяють вмінню вчитися творчо [4].

Студенти освоюють самостійний пошук інформації з проблеми, вчать правильно підбирати і працювати з літературою із теми, яку вивчають, набувають досвід підготовки реферативних повідомлень та доповідей.

Студентське наукове товариство є певним стимулом для вивчення багатьох питань, що виходять за межі навчальної програми, пробуджує інтерес до тієї чи іншої теми або проблеми із спеціальності [5, 6].

Заняття в студентському науковому гуртку підвищують рівень знань, розширюють і зміцнюють практичні навички, дозволяють задовольнити професійну допитливість, розвивають індивідуальну активність і сприяють інтелектуальному розвитку студентів, формують навички самостійної роботи.

Як приклад технології інтерактивного навчання, візьмемо урок здоров'я. Розроблено методику проведення індивідуальних і групових уроків здоров'я з вагітними жінками і їх чоловіками, яку постійно вдосконалюють і використовують на кафедрі акушерства та гінекології. Основну частину підготовки таких уроків здійснюють в позаурочний час як фрагмент самостійної роботи студентів.

Необхідно відзначити значущість цього методу для формування спеціальної та комунікативної компетенції у студентів. Вони навчаються:

- аналітично і системно мислити;
- презентувати результати проведеного аналізу;
- оцінювати наслідки, пов'язані із прийняттям рішень.

У процесі підготовки і проведення уроку студент систематизує та практично освоює теоретичні знання, набуває навичок контакту з пацієнтами, підтримуючи їх увагу за рахунок гри – діалогу або питань – відповідей.

Виконання завдань з підготовки рефератів із певних тем акушерства для майбутніх мам і їх чоловіків спонукають студентів до розумової активності, прояву творчого, дослідницького підходу до пошуку нових ідей. При роботі з вагітними жінками та їх чоловіками студенти реалізують себе як дорослі, самостійні люди, фахівці, які володіють певним запасом професійних знань і досвіду.

При вивченні питань з діагностики, диференційної діагностики і вибору методів лікування акушерської патології потрібне розвинене клінічне мислення та ви-

сокий ступінь самостійності студента. Він при роботі з вагітними жінками та їх чоловіками має дати їм мінімальний запас теоретичних даних, навчити застосувати ці знання і навички при участі у партнерських пологах. Контакт з пацієнтами розвиває у студентів клінічне мислення, дає їм впевненість у своїх силах, певною мірою відшкодовує нестачу практичного досвіду та сприяє більш швидкому його накопиченню.

ВИСНОВКИ Творча робота студентів сприяє виникненню і активізації у них практичної потреби в навчальному матеріалі, суб'єктивному відкриттю нових узагальнених знань, необхідних для виконання практичних завдань. Працюючи з пацієнтами в ролі викладачів, студенти відкривають та досягають специфіку професії, у них формуються і розвиваються аналітичні здібності, здатність критично мислити, вміння робити обґрунтовані висновки, вміння приймати рішення і нести відповідальність за них.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрущенко В. Високі педагогічні технології / В. Андрущенко, В. Олексенко // Вища освіта України. – 2007. – № 2. – С. 70–76.
2. Ардаматский Н. А. Клиническое мышление, его воспитание и совершенствование / Н. А. Ардаматский. – Саратов : Приволж. книж. изд.-во, 1992. – 123 с.
3. Белокопытов Ю. Активные методы обучения / Ю. Белокопытов, Г. Панасенко // Высшие образования в России. – 2004. – № 4. – С. 167–169.
4. Буряк В. Формування у студентів критичного стилю мислення / В. Буряк // Вища школа. – 2007. – № 3. – С. 21–30.
5. Корнеева Л. И. Интерактивные методы обучения / Л. И. Корнеева // Высшее образование в России. – 2004. – № 12. – С. 105–108.
6. Мілерян В. Є. Методичні основи підготовки та проведення практичних занять в медичних вузах : методичний посібник / В. Є. Мілерян. – К.: Хрещатик, 2004. – 80 с.

Отримано 25.12.12

УДК 616.24-008.64-08.835(438)

©В. Є. Городецький

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

ОСНОВИ СУЧАСНОЇ ТРИВАЛОЇ ОКСИГЕНОТЕРАПІЇ В ДОМАШНІХ УМОВАХ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ЛЕГЕНЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ (ДОСВІД ПОЛЬЩІ)

ОСНОВИ СУЧАСНОЇ ТРИВАЛОЇ ОКСИГЕНОТЕРАПІЇ В ДОМАШНІХ УМОВАХ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ЛЕГЕНЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ (ДОСВІД ПОЛЬЩІ) – У статті проаналізовано позитивний вплив і показання до проведення тривалої оксигенотерапії у хворих із хронічною легеневою недостатністю, а також наведено механізми можливих побічних ефектів цієї методики. Показано практичний досвід застосування даного методу лікування у Польщі, отриманий за час стажування в Національному інституті пульмонології у м. Варшава.

ОСНОВЫ СОВРЕМЕННОЙ ДЛИТЕЛЬНОЙ ОКСИГЕНОТЕРАПИИ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОПЫТ ПОЛЬШИ) – В статье проанализированы положительное влияние и показания к проведению длительной оксигенотерапии у больных с хронической легочной недостаточностью, а также приведены механизмы возможных побочных эффектов этой методики. Показан практический опыт применения данного метода лечения в Польше, полученный за время стажировки в Национальном институте пульмонологии в г. Варшава.

BASES OF MODERN CONTINUOUS OXYGEN THERAPY IN DOMESTIC CONDITIONS IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC RESPIRATORY FAILURE (EXPERIENCE OF POLAND) – The article adduces the favourable effect and indications for long-term oxygen therapy in patients with chronic respiratory failure. Mechanisms of potential side-effects are analyzed. Polish practical experience of long-term oxygen therapy acquired during period of training at the National Institute of Pulmonary Medicine in Warsaw is presented.

Ключові слова: тривала оксигенотерапія, хронічна легенева недостатність, концентратор кисню.

Ключевые слова: длительная оксигенотерапия, хроническая легочная недостаточность, концентратор кислорода.

Key words: long-term oxygen therapy, chronic respiratory failure, oxygen concentrator.

На сьогодні, за результатами багатьох досліджень, зниження тривалості життя та погіршення його якості у пацієнтів із хронічними легеневиими захворюваннями пов'язують з наявністю у них тяжкої артеріальної гіпоксемії, а також розвитком легеневої гіпертензії, тяжкої і необоротної бронхіальної обструкції.

Оксигенотерапія є єдиним немедикаментозним методом лікування пацієнтів із хронічною легеневою недостатністю, що здатний збільшити тривалість життя хворих, в яких практично вичерпані або мінімальні можливості поліпшення легеневої вентиляції і газообміну за допомогою медикаментозного лікування [1, 2, 6].

Проведені дослідження за кордоном показали, що на 300 тис. осіб у респіраторній допомозі в домашніх умовах мають потребу від 3 до 5 тис. хворих. Зокрема, з 26 788 пацієнтів із хронічними легеневиими захворюваннями, яких спостерігає Французька національна асоціація лікування легеневої недостатності в домашніх умовах (ANTADIR), 56 % хворих мали потребу в проведенні довготривалої оксигенотерапії.

З розвитком і впровадженням нових технологій оксигенації результати лікування гіпоксичних станів безсумнівно покращилися, але разом із тим, з'явилася проблема гіпероксії, про яку раніше медицина не знала [5, 7, 9].

При оксигенотерапії гіпоксичних станів спочатку спостерігають фізіологічні ефекти й клінічні прояви, що пов'язані з усуненням гіпоксії. Зменшується катехоламінемія з нормалізацією ритму серцевих скорочень, зниженням серцевого викиду, зменшенням ацидозу, поліпшенням функції печінки й нирок. Змінюється режим вентиляції у зв'язку зі зниженням імпульсації із синокаротидних й інших хеморецепторів, зникають ознаки порушення функціонування центральної нервової системи.

Подальша гіпероксигенація призводить до ефектів, пов'язаних із затримкою вуглекислоти в тканинах і токсичною дією кисню.

При нормальному рівні PaO_2 значна кількість вуглекислоти видалюється з тканин із відновленим гемоглобіном. При підвищенні PaO_2 кількість відновленого гемоглобіну знижена і вуглекислота затримується в тканинах. Тривала, неконтрольована гіпероксигенація призводить вже до патологічних ефектів. Надлишковий кисень втручається в нормальні ланцюги біологічного окиснювання, перериваючи їх або залишаючи велику кількість вільних радикалів, які призводять до пошкодження тканин, запальних та інших патологічних ефектів [3, 4, 8].

Потрібно зрозуміти, що в перерахуванні цих патологічних станів, спричинених дією кисню, мова йде про надмірну гіпероксію, коли кисень застосовують інгаляційно безконтрольно з використанням високих концентрацій.

Необхідно також пам'ятати, що оксигенотерапія не може замінити адекватну вентиляцію легень, нормальну гемодинаміку взагалі й мікроциркуляцію особливо, достатню кількість енергетичних речовин, ферментів і т.д. При значному легеневому шунті інгаляційна оксигенотерапія взагалі мало ефективна, тому що венозна кров тече через невентильовані альвеоли легенів [4, 7].

Щоб уникнути розвитку гіпероксигенації, при проведенні оксигенотерапії необхідне строге виконання ряду вимог [5, 7, 12], а саме:

1. Показаннями для оксигенотерапії у хворих із хронічною легеневою недостатністю є: $PaO_2 \leq 59$ мм рт. ст. або $SaO_2 \leq 89$ % у спокої.

Якщо рівень гіпоксемії не досягає вказаних значень, оксигенотерапію не слід призначати “про всяк випадок”. Необхідно пам'ятати, що O_2 і CO_2 у крові є потужними регуляторами режиму легеневої вентиляції. Інгаляція кисню неминує втручається в автономну регуляцію дихання й призводить до гіповентиляції із затримкою вуглекислоти в організмі.

2. З цієї ж причини оксигенотерапія повинна бути тривалою (не менше 15 год на добу), застосування коротких сеансів недопустиме.

3. Завданням кисневої терапії є корекція гіпоксемії й досягнення значень $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. і $SaO_2 > 90$ %. Оптимальним вважається підтримка PaO_2 у межах 60–65 мм рт. ст. і SaO_2 у межах 90–95 %.

4. Ефективність оксигенації повинна контролюватися за зміною показників пульсоксиметрії або газового аналізу крові, й вже відповідно до цих даних слід встановлювати концентрацію O_2 й інші параметри оксигенотерапії. У кожному разі концентрація кисню у вдихуваній суміші не повинна перевищувати 40 %, що відповідає величині потоку кисню 5 л/хв при вдиханні через носові канюлі (таблиця). У більшості пацієнтів для ефективної оксигенотерапії досить потоку 1–3 л/хв.

40 % концентрація O_2 є безпечною у хворих із нормальним вмістом CO_2 у крові й гіпокапнією, що часто спостерігається при інтерстиціальних хворобах легенів. У хворих із гіперкапнією оксигенотерапію потрібно (якщо взагалі треба) починати з мінімальної величини потоку – 1 л/хв під строгим моніторингом газового складу крові.

Таблиця. Концентрація кисню у вдихуваній суміші (%)

Потік кисню за даними дозиметра (л/хв)	Концентрація в суміші при інгаляції через носові канюлі
1,0	24
2,0	28
3,0	32
4,0	36
5,0	40

5. Інгаляційна оксигенотерапія вимагає обов'язкового зволоження вдихуваних сумішей.

Сучасні лікувальні установи мають централізоване розведення кисню, що може застосовуватися для тривалої оксигенотерапії при наявності пристосування для зволоження суміші й дозиметра величини потоку. Останнім часом усе більш широке застосування в практиці респіраторної медицини набувають концентратори кисню – прилади, що утворюють кисень із повітря, відокремлюючи його від азоту. Концентратори живляться від струму, порівняно із невеликим споживанням енергії, й можуть застосовуватися в домашніх умовах, поліклініках, стаціонарах (рис. 1).

Маска на обличчя створює значний дискомфорт і вимагає перерви оксигенотерапії на момент видалення мокротиння, споживання їжі, розмови. Використання трахеостомічних канюль вимагає такого ступеня зволоження, якого можливо досягти лише за допомогою аерозолів.

У нічний час, при фізичному навантаженні необхідно збільшити потік кисню в середньому на 1 л/хв порівняно із оптимальним денним потоком.

Інгаляції рекомендується здійснювати за допомогою носових канюлей (рис. 2).

Тривала оксигенотерапія в домашніх умовах потребує автономних і портативних джерел кисню. У значної кількості хворих – це єдиний ефективний немедикаментозний спосіб покращення якості та тривалості життя у пацієнтів з тяжкою дихальною недостатністю.



Рис. 1. Моделі концентраторів кисню.



Рис. 2. Носові канюлі для подачі кисню.

Матеріали про становлення та функціонування осередків довготривалої кисневої терапії в Польщі отримано за час стажування в Національному університеті туберкульозу і захворювання легень в 2009 та 2011 роках.

У Польщі методику довготривалої оксигенотерапії (ДОТ) було впроваджено в 1986 році. Перший осередок було відкрито в Національному інституті туберкульозу і хвороб легень за ініціативи професора Яна Зелінського [10, 11]. За кошти Міністерства охорони здоров'я було придбано 50 концентраторів кисню. Лікарі інституту встановили показання для призначення ДОТ, принципи догляду за хворими, які використовували цю методику та кратність оглядів у динаміці. Лікарі пульмонологічної школи інституту з метою поширення впровадження методики ДОТ в Польщі й на сьогодні готують спеціалістів та видають сертифікати, що дозволяє покращувати роботу діючих та відкривати нові осередки. На даний час у державі загалом функціонує 38 центрів ДОТ, завдяки яким понад 20 тис. пацієнтів мають можливість отримувати довготривалу кисневу терапію в домашніх умовах.

У період 1987–2000 рр. центри ДОТ було створено у всіх 50 польських воєводствах. Міністерство охорони здоров'я купувало великі партії концентраторів кисню для осередків, а пацієнти отримували концентратори кисню безкоштовно. Це була дорога і неефективна система. Лікарі осередків ДОТ були зобов'язані не тільки курувати хворих, але і встановлювати апарату вдома, обслуговувати і ремонтувати.

З 2001 року змінилися умови роботи: лікар осередку ДОТ підбирає хворих, пише направлення на лікування киснем і завчасно повідомляє лізингову компанію, яка позичає концентратори кисню. Компанія встановлює концентратори, замінює у випадку їх несправності, що оплачує Національний фонд охорони здоров'я (НФОЗ). Кожен осередок ДОТ отримує 300 злотих від НФОЗ на місяць з розрахунку на одного хворого. Пацієнт одержує концентратор кисню безкоштовно, а платить лише за електрику, що споживає апарат. Хворого оглядає лікар кожні 3 місяці, проводить газометрію крові, один раз на рік – спірометрію, рентгенограму органів грудної порожнини. Велике значення надається правильному підбору пацієнта. 80 % пацієнтів – це хворі з ХОЗЛ [13–16].

Лікар коригує програми медикаментозного амбулаторного лікування, а при потребі рекомендує звернутися за стаціонарною медичною допомогою. Медсестри-консультанти осередків раз на півроку виїжджають додому пацієнтів, щоб оцінити справність концентратора та умови використання, провести його перевірку, допомогти із вирішенням питань щодо ДОТ, які виникли у хворого за час використання на місці.

В останні роки, якщо пацієнт, виходячи з лікарні, має $PaO_2 < 55$ мм рт. ст., отримує концентратор кисню на 3 місяці. Після цього періоду хворий проходить контрольний огляд в лікаря, який вирішує подальшу потребу лікування пацієнта методом ДОТ. Пацієнти з онкопатологією, що викликає задишку, з метою паліативної допомоги використовують власні концентратори кисню [13, 15].

Таким чином, підсумовуючи аналіз впливу довготривалої оксигенотерапії в домашніх умовах, слід ска-

зати, що вона є одним з небагатьох методів лікування, які продовжують тривалість життя пацієнтів із хронічною легеневою недостатністю. Проте надмірне або необґрунтоване призначення даної методики призводить до розвитку ефектів, пов'язаних із затримкою вуглекислоти в тканинах і токсичною дією кисню. Ще одним важливим аспектом застосування оксигенотерапії є зниження вартості лікування пацієнтів із тяжкою хронічною дихальною недостатністю за рахунок зменшення частоти загострень та меншими витратами на госпіталізацію, що є особливо актуально в період економічної кризи.

Для ефективного впровадження методики тривалої оксигенотерапії у домашніх умовах в Україні необхідно переймати практичний досвід лікарів-пульмонологів з Польщі та інших держав, а також ініціювати створення програми МОЗ України щодо організування та функціонування осередків тривалої кисневої терапії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія": наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – Київ, 2007. – 146 с.
2. Литвиненко А. В. Эффективность оксигенотерапии у больных хроническим обструктивным заболеванием легких и идиопатическими интерстициальными пневмониями / А. В. Литвиненко // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 3. – С. 28–30.
3. Покровский В. М. Физиология человека / В. М. Покровский, Г. Ф. Коротко. – М.: Медицина, 2007. – 656 с.
4. Уэст Дж. Патифизиология органов дыхания. ; пер. с англ. / Дж. Уэст.; под ред. А. И. Синопальникова. – М.: БИНОМ, 2008. – 232 с.
5. Длительная кислородотерапия в домашних условиях: методические рекомендации / А. Г. Чучалин, Т. В. Третьякова, Г. М. Сахарова [и др.]. – М., 1996. – № 36/55. – С. 4–6.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Updated 2011) // Electronic Resources: www.goldcopd.com
7. Guell Rous. Long-term oxygen therapy: are we prescribing appropriately? / Guell Rous // Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2008. – Vol. 3(2). – P. 231–237.
8. Oxygen Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / V. Kim, J. O. Benditt, R. A. Wise [et al.] // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2008. – Vol. 5. – P. 513–518.
9. Overnight prescription of oxygen in long-term oxygen therapy: time to reconsider the guidelines? / M. Nisbet, T. Eaton, C. Lewis [et al.] // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 779–782.
10. Szafranski W. Domowe leczenie tlenem (DLT) w Polsce w latach 1986–2005 r / W. Szafranski, J. Zielinski i kierownicy osrodkow Domowego Leczenia Tlenem w Polsce: // Pneum. Alerg. Pol. – 2007. – Vol. 75, (4). – P. 331–342.
11. Oxygen Therapy for Patients With COPD. Current Evidence and the Long-Term Oxygen Treatment Trial / J. K. Stoller, R. J. Panos, S. Krachman [et al.] // Chest. – 2010. – Vol. 131, № 1. – P. 179–187.
12. Zielinski J. Indications and methods of long-term oxygen therapy / J. Zielinski, P. Sliwinski // Eur. Respir. Rev. – 1991. – Vol. 1. – P. 536–40.
13. Long-term oxygen therapy in Poland / J. Zielinski, P. Sliwinski, M. Tobiasz, D. Gorecka // Monaldi Arch. Chest. Dis. – 1993. – Vol. 48(5). – P. 479–480.
14. Zielinski J. Jak zwiększyć skuteczność domowego leczenia tlenem (DLT)? / J. Zielinski, J. Borak-Kwapisz // Pneumonol. Alergol. Pol. – 2012. – Vol. 80(4). – P. 287–291.
15. Zielinski J. A nationwide system of long-term oxygen therapy: the Polish experience / J. Zielinski. Respir. Care. – 2000. – Vol. 45(2). – P. 231–235.
16. Zielinski J. Jak sobie radzić z POCChP / J. Zielinski. – Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2011.

Отримано 10.12.12

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

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ФОРМУЛЯРНОЇ СИСТЕМИ НА ЕТАПІ ЇЇ ВПРОВАДЖЕННЯ (ЗА ДАНИМИ МОНІТОРИНГУ В ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ)

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ФОРМУЛЯРНОЇ СИСТЕМИ НА ЕТАПІ ЇЇ ВПРОВАДЖЕННЯ (ЗА ДАНИМИ МОНІТОРИНГУ В ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ) – У статті представлено аналіз результатів соціологічного опитування 382 лікарів-співробітників 17 центральних районних лікарень Тернопільської області з питань ефективності впровадження формулярної системи за встановленими МОЗ України критеріями моніторингу та оцінки її дієвості на етапі впровадження. З'ясовано, що за більшістю позицій досягнуті результати наблизились до визначених критеріїв, але існують можливості для поліпшення в частині забезпечення доступності переліків лікарських засобів для лікарів, регулярного оновлення локальних формулярів відповідно до протоколів медичної допомоги, інформування пацієнтів про використання ліків, рекомендованих діючими локальними формулярами.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ НА ЭТАПЕ ЕЕ ВНЕДРЕНИЯ (ПО ДАННЫМ МОНИТОРИНГА В ТЕРНОПОЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ) – В статье представлен анализ результатов социологического опроса 382 врачей 17 центральных районных больниц Тернопольской области по вопросам эффективности внедрения формулярной системы согласно установленным МЗ Украины критериям мониторинга и оценки на этапе внедрения. Выяснено, что по большинству позиций достигнутые результаты приблизились к критериям, но существуют возможности для улучшения в части обеспечения доступности для врачей перечней лекарственных средств, регулярного обновления локальных формуляров, их соответствия протоколам медицинской помощи, информирования пациентов об использовании лекарств, рекомендованных действующими локальными формулярами.

EFFICIENCY EVALUATION OF FORMULARY SYSTEM DURING ITS IMPLEMENTATION (ACCORDING TO THE MONITORING IN TERNOPIIL REGION) – The analysis of the results of a poll of 382 doctors in 17 central district hospitals in Ternopil region on the effectiveness of the implementation of the formulary system in accordance with the established criteria of the Ministry of Public Health of Ukraine is presented. It was found out that for the most items received achievements were closer to the criteria, but there is vista for improvement in terms of accessibility for doctors the lists of medicines, regular updating of local forms, their accordance with the protocols of medical care to inform patients about the use of drugs recommended by the acting local forms.

Ключові слова: формулярна система, формуляр лікарських засобів, локальний протокол медичної допомоги, індикатори моніторингу, критерії оцінки якості впровадження формулярної системи, лікарі.

Ключевые слова: формулярная система, формуляр лекарственных средств, локальный протокол медицинской помощи, индикаторы мониторинга, критерии оценки качества внедрения формулярной системы, врачи.

Key words: formulary system, the form of medicines, local protocols of medical care, monitoring indicators, criteria evaluation of quality implementation of formulary system, doctors.

ВСТУП У галузі охорони здоров'я України активно розвивається стандартизація, як один із стратегічних інструментів управління якістю медичної допомоги [1, 2, 4]. У Законі України “Основи законодавства України про охорону здоров'я” (1993, зі змінами 2011) визна-

чено галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я, до яких належать: стандарт медичної допомоги, клінічний протокол, лікарський формуляр, табель матеріально-технічного оснащення (розділ III, ст.14–1).

Саме тому, впровадження формулярної системи (ФС) розглядають як невід'ємну складову стандартизації медичної допомоги в охороні здоров'я України, що покликана забезпечити використання найраціональніших, високоефективних та економічно доцільних методів фармакотерапії [5].

У 2009 р. наказом МОЗ України від 22.07.2009 р. № 529 “Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров'я” затверджено методику створення формулярів лікарських засобів, Положення про створення формулярних комітетів і фармакотерапевтичних комісій [8]. Управлінням охорони здоров'я Тернопільської обласної державної адміністрації в цьому ж році було видано відповідний наказ про створення регіонального формулярного комітету і фармакотерапевтичних комісій закладів охорони здоров'я із затвердженням положень, що регламентують діяльність вказаних інституцій.

Впровадження будь-якої системи потребує об'єктивної оцінки її дієвості та своєчасного внесення коректив у напрями діяльності за результатами оцінки на відповідних рівнях управління галуззю, для чого нормативними вимогами визначено ряд критеріїв. Без оборотного зв'язку, як механізму оцінки ефективності діяльності будь-якого технологічного процесу, неможливо отримати позитивний результат. У теорії управління якістю, в т.ч. в охороні здоров'я, цей принцип заснований на концепції безперервного удосконалення якості, забезпеченні якості медичного обслуговування, циклу Демінга (PDCA) та ін. [3].

Ефективність впровадження ФС оцінюють на галузевому, регіональному та локальному рівнях.

Для закладів охорони здоров'я (локальний рівень) прийнято, зокрема, наступні критерії впровадження формулярної системи:

- доступність локального формуляра лікарських засобів для лікарів, які працюють у даному закладі охорони здоров'я;

- наявність взаємозв'язку локального формуляра з локальним клінічним протоколом надання медичної допомоги;

- наявність процедури регулярного перегляду/оновлення локального формуляра;

- наявність та дотримання процедури відкритого обговорення чергової версії проекту локального формуляра в закладі охорони здоров'я та залучення лікарів до його створення [6].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Метою дослідження визначено вивчення ефективності діяльності формулярної системи на етапі її впровадження.

В якості методів дослідження використано: метод соціологічного опитування – для вивчення думки

лікарів з питань запровадження формулярної системи в діяльність закладів охорони здоров'я; метод системного підходу – для оцінки ефективності впровадження усіх елементів формулярної системи та їх взаємозв'язків; статистичний метод – для здійснення підрахунків абсолютних і відносних величин, похибки репрезентативності. Дослідження проводили у 2012 р.

Місцем проведення дослідження були обрані центральні районні лікарні (ЦРЛ) Тернопільської області, де, за даними звіту 2011 р. Тернопільського обласного центру медичної статистики (ф. № 20, табл. 1100, табл. 3220), працювало 54,4 % усіх практичних лікарів області, а стаціонарну допомогу отримали 73,5 % хворих від загального числа виписаних із усіх стаціонарів області.

Взяли участь у дослідженні лікарі усіх 17 ЦРЛ – дільничні терапевти і педіатри, сімейні лікарі та лікарі-спеціалісти. Критерієм відбору слугувала безпосередня участь потенційних респондентів у лікувально-діагностичному процесі з виконанням функцій призначення лікарських засобів пацієнтам під час стаціонарного і амбулаторного лікування.

Інструментом опитування слугувала спеціально розроблена анкета з закритими запитаннями в кількості 24 од. Зміст запитань ґрунтувався на зазначених вище критеріях ефективності дієвості формулярної системи на локальному рівні, був однозначним та викладеним лаконічно для зрозумілого сприйняття респондентами.

На основі даних ф. № 20 табл. 1100 щодо чисельності лікарів визначеного контингенту – 978 осіб – розрахована репрезентативна вибірка в кількості 284 осіб. Взяв участь в опитуванні 391 лікар, дійсними після обробки визнані 382 анкети. Опитування проводили після інструктажу учасників, за їх поінформованою згодою та за умови анонімності респондентів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналіз окремих соціально-демографічних та професійних характеристик вибірки представлено у таблиці 1.

Переважну кількість респондентів, які правильно заповнили анкету, склали жінки – 237, або (62,0±2,5) %; чоловіків нараховувалось 145, або (38,0±2,5) % у вибірці. Середній вік опитаних дорівнював 46,9 року.

За місцем роботи та за посадою розподіл опитаних виглядав наступним чином: більшість лікарів – 223 (58,4±2,5) % – працювала в стаціонарі, решта – 159 (41,6±2,5) % – у поліклінічних відділеннях.

Вищу кваліфікаційну категорію мали 224 (58,6±2,5) % лікарів, першу – 83 (21,7±2,1) %, другу – 29 (7,6±1,4) % опитаних; не мали категорії 46 (12,0±1,7) % фахівців.

Середній загальний професійний стаж дорівнював 22,7 року, а термін тривалості праці в даному закладі охорони здоров'я для опитаних склав 19,3 року.

У пунктах анкети передбачали з'ясувати доступність Державного, регіонального і локальних формулярів лікарських засобів (ЛЗ) для використання лікарями в їх практичній роботі. Отримані дані представлено у таблиці 2.

Згідно з відповідями на запитання, мала можливість користуватись Державним формуляром лікарських засобів у електронному вигляді в закладі охорони здоров'я переважна кількість респондентів – 342 (89,5±1,6) %; з них 209, або (61,1±2,6) % лікарів застосовували електронну версію формуляра, записану на диску; 90, або (26,3±2,4) % лікарів – електронну версію, розташовану на сайті МОЗ України, а 24, або (7,0±1,4) % учасників опитування – електронну версію, розташовану на сайті Державного експертного центру МОЗ України. Незначна кількість – 19, або (5,6±1,2) % лікарів повідомили, що користуються іншими джерелами інформації.

Регіональний формуляр лікарських засобів доступний, за результатами анкетних відповідей, у медичному закладі за місцем роботи 301 (78,8±2,1) % опитаних; з них 120 (39,9±2,8) % лікарів мали примірник на паперових носіях, а решта – 181 (60,1±2,8) % – на електронних.

За анкетними повідомленнями 269 (70,4±2,3) % респондентів, в їх закладах розробляється локальний формуляр лікарських засобів; 31 (8,1±1,4) % лікарів відповіли, що внутрішні формуляри не створюються, а 82 (21,5±2,1) % лікарів зазначили, що не мають точної інформації з даного питання.

З кількості респондентів, які стверджували, що локальний формуляр лікарських засобів у їх закладі створюється, 64 (23,8±2,6) % осіб вказали, що фор-

Таблиця 1. Деякі соціально-демографічні та професійні характеристики вибірки (%)

Стать		Вік (середній, роки)	Місце роботи		Кваліфікаційна категорія			
чол.	жін.		поліклініка	стаціонар	вища	перша	друга	без категорії
38,0±2,5	62,0±2,5	46,9	41,6±2,5	58,4±2,5	58,6±2,5	21,7±2,1	7,6±1,4	12,0±1,7

Таблиця 2. Доступність формулярів лікарських засобів для використання лікарями

Дані про документи	Кількість лікарів (%), які мають доступ до		
	Державного формуляра ЛЗ	регіонального формуляра ЛЗ	локального формуляра ЛЗ
Наявність документа в ЗОЗ	89,5±1,6	78,8±2,1	70,4±2,3
У тому числі на носіях:			
1. Електронних:			
– на диску;	61,1±2,6		
– на сайті МОЗ України;	26,3±2,4		
– на сайті ДЕЦ МОЗ України;	7,0±1,4		
– інші джерела	5,6±1,2	60,1±2,8	
2. Паперових:			
– у ЗОЗ;		39,9±2,8	30,1±2,8
– у відділенні;			46,1±3,0
– на робочому місці лікаря			23,8±2,6

муляр є у кожного лікаря на робочому місці, 81 (30,1±2,8) %, що примірник формуляра існує лише в одному екземплярі у закладі охорони здоров'я, а 124 (46,1±3,0) %, що примірниками даного формуляра забезпечене кожне відділення.

Постійно користувалися локальним формуляром лікарських засобів у своїй практичній діяльності 233 (86,6±2,1) % опитаних з 269 осіб, в закладах, яких створювались локальні формуляри. Решта зазначила, що використовувала формуляри, але не завжди, або використовувала іноді.

Кілька пунктів анкетних запитань було присвячено визначенню взаємозв'язку локального формуляра з локальними клінічними протоколами медичної допомоги в частині фармакотерапії. Локальні протоколи, відповідно до галузевих уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, як правило, розроблялись в лікувальних закладах за даними 307 (80,4±2,0) % лікарів від загального числа опитаних; 28 (7,3±1,3) % респондентів у своїх відповідях зазначили, що даний вид внутрішніх документів у їх закладах не створюється; не мали точної інформації з даного питання 47 (12,3±1,7) % учасників.

На цільове запитання: "Чи розроблений у Вашому медичному закладі локальний протокол медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія" на основі Уніфікованого клінічного протоколу, затвердженого наказом МОЗ України від 24.05.2012 № 384?" [7], – 219, або (71,3±2,6) % лікарів з 307 опитаних надали стверджувальні відповіді. Решта повідомила, що протокол знаходиться в стадії розробки або не мала точної інформації з даного питання.

Повну відповідність локального формуляра лікарських засобів локальному протоколу медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія" в частині фармакотерапії зазначили 140, або (63,9±3,2) % лікарів, часткову – 39, або (17,8±2,6) % опитаних, ускладнились з відповідями 38, або (17,4±2,6) %. Лише 2 респонденти вирішили, що локальний формуляр зовсім не відповідає локальному протоколу.

На питання щодо залучення лікарів до процесу створення локального формуляра лікарських засобів стверджувальну відповідь надали 229, або (85,1±2,2) % респондентів; 27, або (10,0±1,8) % опитаних зазначили, що не отримували таких пропозицій; 13, або (4,8±1,3) %, відмовлялись від запрошення до участі в розробці локального формуляра.

Форми участі в розробці локального формуляра лікарських засобів, запропоновані в анкеті для відповідей, були різноманітними; лікарі, як правило, зазначили декілька форм участі, тому сумарна кількість відповідей перевищила 100 %: членами фармакотерапевтичних комісій закладів охорони здоров'я були 40 (17,5±2,5) % учасників опитування; надавали інформацію про побічні реакції на застосування лікарських засобів 79 (78,2±2,7) % фахівців; надавали заявки на включення лікарських засобів до локального формуляра 67 (29,3±3,0) % опитаних; брали участь у громадському обговоренні проекту локального формуляра 110 (48,0±3,3) % респондентів.

Оновлену щорічну версію локального формуляра лікарських засобів отримували лише 178 (66,2±2,9) % лікарів, решта користувалась однією версією вже кілька років.

Пункти анкети включали в себе запитання про взаємодію лікаря з пацієнтом щодо інформування останнього про належність рекомендованого лікарського засобу до локального формуляра. Про призначення лікарських засобів на основі локального формуляра повідомляли кожного свого пацієнта, за даними відповідей в анкетах, 124 (53,2±3,3) % лікарів з числа тих, які користувались формуляром; 45 (19,3±2,6) % опитаних зазначили, що інформували завжди, але не всіх своїх пацієнтів, а 36 (15,5±2,4) %, що інформували всіх пацієнтів, але не завжди. Уникали посилань на локальний формуляр лікарських засобів 28 (12,0±2,1) % лікарів.

Потреба у лікарських засобах пацієнтів пільгових категорій за державні кошти задовольнялась повністю на думку 49 (21,0±2,7) % опитаних; 129 (55,4±3,3) % респондентів вважали, що потреби задовольнялись частково, а 55 (23,6±2,8) % – задовольнялись повністю за рахунок власних коштів пацієнтів.

На питання стосовно впливу застосування локального формуляра лікарських засобів на якість професійної діяльності частина лікарів обрала декілька варіантів відповідей, тому сума відповідей перевищила 100 %: 66 (28,3±3,0) % зазначили, що значно скорочувався час підготовки програми лікування пацієнта, 71 (30,5±3,0) % респондентів вважали, що знижувався ризик помилкових призначень лікарських засобів; відчували впевненість у правильності вибору ліків при даному захворюванні 55 (23,6±2,8) % лікарів; така ж кількість опитуваних вважала себе захищеними завдяки застосуванню локального формуляра в разі неочікуваних результатів дії лікарських препаратів. На усі перераховані переваги вказали 141 (60,5±3,2) % респондентів. І лише 22 (9,4±1,9) % опитаних повідомили, що локальний формуляр ніяк не впливає на якість їх професійної діяльності.

ВИСНОВКИ Аналіз відповідей респондентів дозволяє стверджувати, що формулярна система в центральних районних лікарнях Тернопільської області активно впроваджується і за більшістю результатів діяльності наблизилась до встановлених нормативними документами критеріїв:

1. Державним формуляром ЛЗ користується (89,5±1,6) % опитаних лікарів.

2. Регіональний формуляр лікарських засобів доступний у медичному закладі за місцем роботи для (78,8±2,1) % опитаних лікарів.

3. Постійно користуються локальним формуляром лікарських засобів у практичній діяльності (86,6±2,1) % практичних лікарів Тернопільської області.

4. Локальний формуляр є на робочому місці у (23,8±2,6) % опитаних; примірниками даного формуляра забезпечене кожне відділення лікарні, за даними (46,1±3,0) % респондентів; вказали, що примірник формуляра існує лише в одному екземплярі в закладі охорони здоров'я, (30,1±2,8) % учасників анкетування.

5. Повну гармонізацію локального формуляра лікарських засобів із локальним протоколом медичної допомоги за темою "Артеріальна гіпертензія" в частині фармакотерапії у ЗОЗ зазначили (63,9±3,2) % лікарів, часткову – (17,8±2,6) % опитаних; ускладнились з відповідями (17,4±2,6) %. Лише 2 респондентів

ти вирішили, що локальний формуляр зовсім не відповідає локальному протоколу.

6. Разом з тим, не мали доступу до переліків лікарських засобів Державного, регіонального, локального рівнів певна частина практичних лікарів: (10,5±1,6) % опитаних не мали доступу до Державного формуляра, (21,2±2,1) % – до регіонального. Локальним формуляром ЛЗ не могли користуватись (29,6±2,3) % опитаних, оскільки, за даними (8,1±1,4) % респондентів, внутрішні формуляри у їх закладі охорони здоров'я не створюються, а (21,5±2,1) % учасників анкетування не мали точної інформації щодо розробки виду переліку ЛЗ.

Також лікарі відзначили про:

7. Нерегулярне оновлення локальних формулярів, (66,2±2,9) % респондентів повідомили, що щорічного оновлення локальних формулярів у закладах охорони здоров'я, де вони працюють, не відбувалось.

8. Низький рівень інформаційного забезпечення пацієнтів про належність рекомендованого лікарського засобу до локального формуляра з боку лікарів (достатній рівень інформації пацієнтам забезпечували лише (53,2±3,3) % опитаних).

9. Низький рівень задоволення потреби у забезпеченні лікарськими засобами, внесеними до локального протоколу, пацієнтів пільгових категорій за державні кошти (лише на (21,0±2,7) % за даними опитування лікарів).

У цілому можна зазначити, що формулярна система на регіональному рівні, зокрема в Тернопільській області, що започаткована у 2009 р., за три останні роки стала реальним інструментом забезпечення раціональної фармакотерапії у закладі охорони здоров'я для (86,6±2,1) % лікарів. Отримані результати дозволяють керівництву закладів охорони здоров'я районного рівня визначити шляхи покращення дієвості формулярної системи за визначеними позиціями, що і визначає **перспективи подальших досліджень**.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дзяк Г. В. Підходи до визначення стратегії підвищення якості медичного обслуговування в Україні, гармонізовані з загальноєвропейськими методами / Г. В. Дзяк, В. М. Лехан, Л. В. Крячкова // Медичні перспективи. – 2010. – Т. XV, № 1. – С. 6–9.
2. Ліщишина О. М. Належна практика створення медичних стандартів як основа для належної клінічної практики / О. М. Ліщишина, А. В. Степаненко // Український медичний часопис. – 2006. – Т. V–VI, № 3 (53). – С. 21–27.
3. Нагорна А. М. Проблема якості в охороні здоров'я: монографія / А. М. Нагорна, А. В. Степаненко, А. М. Морозов. – Абетка-Нова, 2002. – 384 с.
4. Основи законодавства України про охорону здоров'я / ВР України. – Офіц. вид. – 1992. – 2801-XII. – (Закон України). – [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.ufoz.ukrmed.info/CMpro-v-p-140.html> — Назва з екрану.
5. Про затвердження Концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я в Україні на період до 2020 року / МОЗ України — Офіц. вид. — 2011. — 454. — (Нормативний документ МОЗ України. Наказ). — [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110801_454.html — Назва з екрану.
6. Про затвердження Методичних рекомендацій щодо моніторингу та оцінки дієвості формулярної системи на етапі її впровадження / МОЗ України — Офіц. вид. — 2010. — 918. — (Нормативний документ МОЗ України. Наказ). — [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20101028_918.html — Назва з екрану.
7. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії / МОЗ України — Офіц. вид. — 2012. — 384. — (Нормативний документ МОЗ України. Наказ). — [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html — Назва з екрану.
8. Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров'я / МОЗ України — Офіц. вид. — 2009. — 529. — (Нормативний документ МОЗ України. Наказ). — [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090722_529.html — Назва з екрану.

Отримано 25.01.13

ДО УВАГИ АВТОРІВ

При підготовці матеріалів до журналу "Вісник наукових досліджень" просимо дотримуватись таких вимог:

1. Надсилати для друку статті, в яких публікуються результати оригінальних досліджень, якщо кількість авторів не перевищує трьох осіб.

У тому випадку, якщо в дослідженні, яке висвітлюється, брало участь більше науковців, рекомендувати їм оформляти за отриманими результатами декілька статей з меншою кількістю авторів.

2. Стаття повинна супроводжуватись відношенням установи, в якій вона написана, з рекомендаціями до друку, висновком експертної комісії, підписами наукового керівника або керівника установи, які завірені печаткою.

Під текстом статті обов'язкові підписи всіх авторів із зазначенням, що дана робота раніше не подавалась до друку в інші видавництва.

Подаючи статтю, автор(и) погоджується(ються) з тим, що авторське право (у сфері розповсюдження без порушення інших авторських прав) на неї переходить до видавця, у випадку, якщо приймаються до публікації після отримання позитивної рецензії. Авторські права включають ексклюзивні права на копіювання, розповсюдження (репринти, фотографії, мікроформи чи будь-які інші форми відтворення подібного характеру), а також переклад статті. Про це засвідчують особисті підписи автора(ів) у кінці статті.

Всі надіслані в редакцію статті проходять анонімну рецензію. Редакція залишає за собою право вибору рецензента. Оригінальні статті можуть супроводжуватись коментарями членів редколегії, редакційної ради чи авторитетних спеціалістів у даній сфері.

3. Текст статті 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.

4. Матеріал статті обов'язково повинен бути поданий на електронному носії інформації. Текст подавати у форматах *.doc, *.docx, *.rtf; рисунки готувати у форматах JPG, TIF, CDR. Для формул бажано використовувати редактор формул Microsoft Equation у такій послідовності:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора(ів);
- в) назва статті;
- г) назва установи, з якої виходить робота;

д) резюме статті українською, російською та англійською мовами. В кожному резюме обов'язково вказується назва статті українською, російською та англійською мовами.

У резюме повинні бути викладені мета дослідження, основні процедури (вибір об'єктів вивчення чи методи спостереження або аналітичні методи), основні результати (по можливості конкретні дані та їх статистична значимість), основні висновки, а також мають бути виділені нові й важливі аспекти дослідження чи спостереження.

е) ключові слова – українською, російською, англійською мовами.

Від 3 до 10 ключових слів чи коротких фраз, які будуть сприяти правильному перехресному індексуванню статті.

е) текст статті має бути побудований наступним чином:

– постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями (проблемами);

– аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення нез'ясованих раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття;

– формулювання мети статті (постановка завдання);

– виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

– висновки з даного дослідження і перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

Кожен із цих розділів потрібно виділити.

ж) перелік використаної літератури (за вимогами ДСТУ ГОСТ 7.1:2006) в порядку посилань;

з) адреса, телефон, електронна пошта автора(ів).

Окремо необхідно вказати ім'я, по батькові та прізвище, посаду, науковий ступінь чи вчене звання автора (або одного з авторів), адресу, телефон, факс чи адресу електронної пошти, за якими можна вести листування.

5. Статті в журналі друкуються тільки українською мовою.

6. Ілюстрації до статті (рисунки, діаграми, графіки, фотографії, таблиці) надсилати у 2-х примірниках.

Розміри фотографій – 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 глясовому папері, малюнки – чіткими, креслення діаграми – виконані тушшю.

7. Усі позначення мір (одиниці різних величин, цифрові дані клінічних і лабораторних досліджень) подавати відповідно до Міжнародної системи одиниць (СІ): терміни – згідно з Міжнародною анатомічною номенклатурою, назви хвороб – відповідно до Міжнародної класифікації хвороб.

8. 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.

9. Редакція залишає за собою право виправляти термінологічні та стилістичні помилки, усувати зайві ілюстрації, скорочувати текст.

10. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються.

11. Публікація матеріалів у журналі платна. Оплата здійснюється після рецензування статті, про що авторів повідомляють додатково.

Редакція журналу "Вісник наукових досліджень",
ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України",
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001.