

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

ВІСНИК

НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

науково-практичний журнал

Заснований у грудні 1993 р.
Виходить 4 рази на рік

Свідоцтво про державну реєстрацію:
серія 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 №5 від 29.10.2013 р.)

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

Засновник і видавець:

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

Адреса редакції:

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

Шеф-редактор – Жулкевич І. В.

Секретар – Лісовенко О. П.

Комп’ютерна верстка – Яскілка З. В.

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

◆ **Внутрішні хвороби**

◆ **Хірургія**

◆ **Акушерство та гінекологія**

◆ **Експериментальні дослідження**

4₍₇₃₎

ЗМІСТ-CONTENTS

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

Степаненко А. В., Бліхар В. Є. ОЦІНКА ІНДИКАТОРІВ ДІЄВОСТІ ФОРМУЛЯРНОЇ СИСТЕМИ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ І ЛОКАЛЬНОМУ РІВНЯХ ЗА ДАНИМИ СОЦІОЛОГІЧНОГО ОПИТУВАННЯ 4

Мисула І. Р., Сусла О. Б., Гоженко А. І. ДИНАМІКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕРЦЯ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВКЛЮЧЕННЯМ АРГІНІНУ ГЛУТАМАТУ І МЕЛЬДОНІУ У ХВОРИХ ІЗ КЛАПАННОЮ КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ НА ХРОНІЧНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ 7

Мар'єнко Л. Б. ПРО ВІКОЗАЛЕЖНИЙ І ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПАТОМОРФОЗ ЕПІЛЕПСІЇ З ПОЧАТКОМ ЗАХВОРЮВАННЯ У СЕРЕДНЬОМУ ТА ПОХИЛОМУ ВІЦІ 13

Сохор Н. Р. ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ РІЗНИХ ПІДТИПАХ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ 17

Бутвін І. М. МАЛОІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ В ПУЛЬМОНОЛОГІЇ 20

П'ятницький Ю. С., Федорців О. Є. СТАН КЛІТИННОГО І ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗАХИСТУ В ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ 24

Бойко Т. В., Лихацька Г. В. ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ ЗМІН СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ 28

Видойник О. Я. УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ У ДІТЕЙ З ОБТЯЖЕНИМ АЛЕРГОЛОГІЧНИМ АНАМНЕЗОМ 31

Гевкалюк Н. О. АНАЛІЗ МОНОЦИТОГРАМИ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГРВІ 33

ХІРУРГІЯ

Кріцак М. Ю. ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ СТОПИ ДІАБЕТИКА 36

Гасюк П. А. ОСОБЛИВОСТІ ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ НЕДОСКОНАЛОГО АМЕЛОГЕНЕЗУ МЕТОДОМ НЕПРЯМИХ РЕСТАВРАЦІЙ 39

Гур'єв С. О., Чепіль І. В., Цвях А. І. ПЕРЕВАГИ ВИКОРИСТАННЯ ПРОВІДНИКОВИХ МЕТОДІВ ЗНЕБО-

ЛЮВАННЯ У ПОСТРАЖДАЛИХ З ПОЛІТРАВМОЮ ЗА ДОПОМОГОЮ АПАРАТА "STIMUPLEX" 41

Леськів І. М. МОЖЛИВОСТІ УЗД ПРИ ТОПІЧНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ГЕПАТОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ХВОРИХ З ЯВИЩАМИ ХОЛЕСТАЗУ 43

Скакун Л. М. РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК СЛИННИХ ЗАЛОЗ У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА ПЕРІОД 2003–2012 рр. 46

Семенюк Ю. С., Боднар П. Я., Мініч В. Г. МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВИХ ОБОЛОНОК ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ, УСКЛАДНЕНУ ГОСТРОЮ РЕЦИДИВНОЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОЮ КРОВОТЕЧЕЮ 49

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

Запорожан В. М., Іоффе О. Ю., Євдокимова В. В., Попов Є. В., Тарасюк Т. В., Стеценко О. П., Гадюченко О. П., Нігуца І. П. ОДНОПОРТОВІ ЛАПАРОСКОПІЧНІ ХІРУРГІЧНІ ВТРУЧАННЯ ПРИ УРГЕНТНИХ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ СТАНАХ 51

Татарчук Т. Ф., Вороненко Н. Ю., Капшук І. М. СТАН ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ СИНДРОМІ ПОЛКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ 53

Запорожан В. М., Анчева І. А. ФЕРОКІНЕТИКА ПРИ ВАГІТНОСТІ: РОЛЬ АЛІМЕНТАРНОГО ФАКТОРА 57

Лимар Л. Є. ПОКАЗНИКИ ФІБРОМАКСУ ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ ФАКТОР ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК З ХРОНІЧНИМИ ГЕПАТИТАМИ 60

Козловський І. В. ПАТОЛОГІЯ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ГОРМОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗУ 62

Маланчук Л. М., Краснянська Л. О. ДИНАМІКА ЗМІН СУБПОПУЛЯЦІЙНОГО СКЛАДУ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ З ЗОВНІШНІМ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО ІМУНОМОДУЛЯТОРА 64

Крижанівська А. Є. ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ ІІВ СТАДІЇ ПІСЛЯ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ 67

Лимар Є. А. ОСОБЛИВОСТІ РЕАБІЛІТАЦІЇ ВАГІТНИХ З ПОЛІТРАВМОЮ 71

Козловський І. В. ДІАГНОСТИКА ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ В ЖІНОК	73	НОМУ АЛЬВЕОЛІТІ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ	88
Маланчин І. М. КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ВАГІТНИХ	75	Щерба В. В., Корда М. М. МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТКАНИН ПАРОДОНТА ЩУРІВ З ЛІПОПОЛІСАХАРИДНИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНІ ГЕПАТИТУ	91
Леміш Н. Ю., Бобик Ю. Ю., Міцода Р. М. ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ В УМОВАХ ПРИРОДНОГО ЙОДНОГО ДЕФІЦИТУ	77	Єршов В. Ю., Кобзар О. Б., Радомська Н. Ю. УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СТРАВОХОДУ В УМОВАХ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ	95
Геряк С. М. ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЛАВОМАКСУ В ЛІКУВАННІ ЖІНОК ІЗ ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ	80	Герасимюк І. Є., Гаврищук Ю. М. ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТЕНОЗУ КАУДАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ЧЕРЕВНОЇ АОРТИ НА СТАН КРОВОНОСНОГО РУСЛА ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ЩУРІВ	98
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ			
Іванова Н. М., Деркач С. А. АНТИСТАФІЛОКОКОВА АКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСУ БАКТЕРІОФАГІВ ТА ЛІПОСОМ	82	Ляхович Р. М. ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПЛИВУ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОЇ ОКСИГЕНОТЕРАПІЇ У КОМБІНАЦІЇ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ НА СТАН ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНОЇ ТА ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ	102
Герасимюк І. Є., Романюк Т. І. ХАРАКТЕР ТА ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ТКАНИНАХ ОКА КРОЛЯ ПРИ ОПІКАХ РОГІВКИ ЛУГОМ	84	Міц І. Р., Денефіль О. В. ЗМІНИ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕСУ	106
Демкович А. Є. ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПОСТЕКСТРАКЦІЙ-			

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 30.10.2013. Формат 60 x 84/8.
Друк офсет. Гарнітура Pragmatica. Тираж 600. Зам. № 268.
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.

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 615.035.1/9:303.62

©А. В. Степаненко, В. Є. Бліхар

Українська військово-медична академія ЗС України, м. Київ

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

ОЦІНКА ІНДИКАТОРІВ ДІЄВОСТІ ФОРМУЛЯРНОЇ СИСТЕМИ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ І
ЛОКАЛЬНОМУ РІВНЯХ ЗА ДАНИМИ СОЦІОЛОГІЧНОГО ОПИТУВАННЯ

ОЦІНКА ІНДИКАТОРІВ ДІЄВОСТІ ФОРМУЛЯРНОЇ СИСТЕМИ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ І ЛОКАЛЬНОМУ РІВНЯХ ЗА ДАНИМИ СОЦІОЛОГІЧНОГО ОПИТУВАННЯ – Впровадження формулярної системи лікарських засобів в охороні здоров'я України потребує адекватного механізму оцінки її ефективності. Таким механізмом визначено моніторинг, який проводиться за допомогою індикаторів дієвості формулярної системи. У статті представлено результати опитування 382 лікарів, проведеного з метою оцінки дієвості формулярної системи (на прикладі 17 закладів охорони здоров'я Тернопільської області) з використанням індикаторів структури та процесу як складових системи. Отримані результати показали, що формулярну систему на регіональному рівні – у Тернопільській області – започатковано в 2009 р., за чотири останні роки стала реальним інструментом забезпечення раціональної фармакотерапії у закладах охорони здоров'я для (86,6±2,1) % лікарів.

ОЦЕНКА ИНДИКАТОРОВ ДЕЙСТВЕННОСТИ ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ НА РЕГИОНАЛЬНОМ И ЛОКАЛЬНОМ УРОВНЯХ ПО ДАННЫМ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ОПРОСА – Внедрение формулярной системы лекарственных средств в здравоохранении Украины требует адекватного механизма оценки ее эффективности. Таким механизмом определено мониторинг, который проводится с помощью индикаторов действенности формулярной системы. В статье представлены результаты опроса 382 врачей, проведенного с целью оценки действенности формулярной системы (на примере 17 учреждений здравоохранения Тернопольской области) с использованием индикаторов структуры и процесса как составляющих системы. Полученные результаты показали, что формулярную систему на региональном уровне – в Тернопольской области – начало в 2009 г., за четыре последних года стала реальным инструментом обеспечения рациональной фармакотерапии в учреждениях здравоохранения для (86,6±2,1) % врачей.

THE INDICATOR OF EFFECTIVENESS FORMULARY SYSTEM AT THE REGIONAL AND LOCAL LEVEL ACCORDING TO THE POLL – Implementation of formulary drugs in Health Care of Ukraine needs an adequate mechanism for evaluating its effectiveness. As defined monitoring mechanism, which is carried out by means of indicators of effectiveness formulary system. The paper presents the results of a survey 382 physicians conducted to assess the effectiveness of formulary system (for example, 17 health facilities in Ternopil region) using structure and process indicators as components of the system. The results showed that the formulary system at the regional level – in the Ternopil region – launched in 2009, for the last four years has become a real tool for rational drug therapy in health care for the (86,6 ± 2,1)% of physicians.

Ключові слова: індикатори діяльності, моніторинг, формулярна система, регіональний формуляр лікарських засобів, локальний формуляр лікарських засобів.

Ключевые слова: индикаторы деятельности, мониторинг, формулярная система, региональный формуляр лекарственных средств, локальный формуляр лекарственных средств.

Key words: activity indicators, monitoring, formulary system, regional form of drugs, the local form of drugs.

ВСТУП У системі охорони здоров'я, зокрема в упорядкованій якості медичної допомоги, індикатори відіграють ключову роль.

Індикатор – кількісний або якісний показник, відносно якого існують докази чи консенсус щодо його безпосереднього впливу на якість медичної допомоги; визначається ретроспективно, може бути вимірною [1].

За своїм призначенням розрізняють декілька видів індикаторів. Індикатори якості медичної допомоги (клінічні індикатори) призначені переважно для лікарів практичної ланки охорони здоров'я і є потужним інструментом для підвищення якості профілактики, діагностики, лікування на індивідуальному рівні. Індикатори діяльності або результативності використовують організатори охорони здоров'я і слугують вказівниками для ідентифікації можливих проблем та/або можливостей для вдосконалення якості.

Індикатори рідко забезпечують пряму міру якості та не надають відповідей на запитання, а скоріше привертають увагу до тих проблем, де доцільно провести спеціальні дослідження або вжити заходів щодо вдосконалення якості. Саме тому в зарубіжних публікаціях наголошують на тому, що використання індикаторів для прямого порівняння в якості «турнірних таблиць» є неконструктивним та шкідливим [2–4].

Впровадження будь-якої системи потребує об'єктивної оцінки її дієвості та своєчасного внесення коректив у напрямки діяльності за результатами оцінки на відповідних рівнях управління галуззю, для чого нормативними вимогами визначено ряд індикаторів. Зазначений механізм застосовують і для формулярної системи (ФС), що активно формується в системі охорони здоров'я України, починаючи з 2008 р. Нормативною основою оцінки дієвості ФС слугують накази МОЗ України від 22.07.2009 р. № 529 “Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров'я” та від 28.10.2010 р. № 918 “Про затвердження Методичних рекомендацій щодо моніторингу та оцінки дієвості формулярної системи на етапі її впровадження”. У наказах визначено моніторинг як систематичний процес збору інформації щодо результативності клінічної або неклінічної діяльності, роботи чи систем. Моніторинг може бути періодичним або безперервним. Його також можна застосовувати стосовно конкретних проблемних питань або для перевірки ключових частин роботи.

Для керування процесом підвищення якості впровадження ФС використовують індикатори моніторингу, які поділяють на:

- індикатори структури (ІС.1- ІС.14);
- індикатори процесу (ІП.1- ІП.6);
- індикатори результату (ІР.1- ІР.3).

До індикаторів структури регіонального рівня відносяться індикатори (ІС.7 - ІС.14), в той же час індикатори структури (ІС.1 - ІС.6) характеризують законодавство і регулювання формулярної системи в системі охорони здоров'я України на державному рівні.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Метою роботи є оцінити ефективність формулярної системи на регіональному та локальному рівнях на прикладі закладів охорони здоров'я Тернопільської області з використанням індикаторів структури та процесу як складових формулярної системи. Застосовували методи соціологічного опитування, статистичного аналізу, системного підходу.

Соціологічне дослідження проведено в 2011 р. у 17 центральних районних лікарнях (ЦРЛ) Тернопільської області, в яких, за даними ф. № 20, підготовленої Тернопільським обласним центром медичної статистики, працювало на момент дослідження 978 лікарів, що становило 54,4 % усіх практичних лікарів області, а стаціонарну допомогу отримали 73,5 % хворих від загального числа виписаних із усіх стаціонарів області.

Участь у дослідженні взяли дільничні терапевти і педіатри, сімейні лікарі та лікарі-спеціалісти. Розрахунковий обсяг репрезентативної вибірки склав 284 особи, фактично участь в опитуванні прийняв 391 лікар, а дійсними після обробки визнані 382 анкети, що слугували інформаційним джерелом дослідження. Жінки склали (62,0±2,5) % із числа опитаних, чоловіки — (38,0±2,5) %. Середній вік опитаних дорівнював 46,9 року. В поліклінічних відділеннях працювало (41,6±2,5) % лікарів, решта – (58,4±2,5) % – у стаціонарних відділеннях.

Загальний професійний стаж опитаних у середньому дорівнював 22,7 року. Вищу кваліфікаційну категорію мали 224 ((58,6±2,5) %) лікарів, першу – 83 ((21,7±2,1) %), другу – 29 ((7,6±1,4) %), не мали категорії 46 ((12,0±1,7) %) респондентів. Перед проведенням опитування проводили інструктаж учасників, забезпечувалась анонімність респондентів та наявність їх поінформованої згоди.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ За даними Центрального Формулярного комітету МОЗ України, в Тернопільській області видано наказ ГУОЗ від 25.05.2011 р. № 244 “Про затвердження першого випуску регіонального формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності”, чим підтверджено досягнення індикатора ІС.7 – наявності регіонального формуляра лікарських засобів. Індикатор ІС.8 – наявність регіонального формулярного комітету – забезпечений наказом ГУОЗ Тернопільської ОДА від 19.11.2009 р. № 514, згідно з яким було створено Регіональний формулярний комітет та затверджено Положення про нього, а також фармакотерапевтичної комісії (ФТК) підпорядкованих закладів охорони здоров'я.

Аналіз результатів соціологічного опитування засвідчив, що у всіх закладах охорони здоров'я, де проводилось дослідження, наявні щорічні плани організаційних заходів із розробки, перегляду та оновлення регіонального формуляра, чим підтверджено досяг-

нення індикатора ІС.9 – “Процедура щорічного оновлення та розповсюдження регіонального формуляра ЛЗ”.

Виконання індикатора ІС.10 “Наявність у кожному закладі охорони здоров'я локального формуляра лікарських засобів” підтвердили 269 (70,4±2,3) % респондентів; на відсутність локального формуляра вказали 31 (8,1±1,4) % лікарів, а 82 (21,5±2,1) % опитаних зазначили, що не мають точної інформації з даного питання.

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 використовували формуляри, але не завжди, або використовували іноді.

Індикатор ІС.11 “Наявність Фармакотерапевтичної комісії у ЗОЗ” визначали шляхом отримання інформації про участь лікарів у діяльності відповідної комісії ЗОЗ. Членами фармакотерапевтичних комісій (ФТК) закладів охорони здоров'я, за відповідями респондентів, являлись 40 (17,5±2,5) % учасників опитування. Надавали інформацію до ФТК про побічні реакції на застосування лікарських засобів 79 (78,2±2,7) % фахівців, 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.

Дослідженням індикатора ІС.12 “Наявність у кожному ЗОЗ процедури щорічного оновлення та розповсюдження ЛФ” встановлено, що 178 (66,2±2,9) % респондентів повідомили про нерегулярне оновлення локального формуляра, тобто щорічного оновлення формуляра в закладах охорони здоров'я, де вони працювали, не відбувалось. Підтвердили, що примірниками даного формуляра забезпечене кожне відділення лікарні, 124 (46,1±3,0) % респондентів, наявність локального формуляра на кожному робочому місці – 64 (23,8±2,6) % опитаних. Вказали, що примірник формуляра існує лише в одному екземплярі у закладі охорони здоров'я, 81 (30,1±2,8) % учасників анкетування.

Запитання анкети “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 р. № 384?” спрямовувалось на дослідження індикатора ІС.14 “Наявність локальних протоколів медичної допомоги”, на які стверджувальні відповіді надали 219 (71,3±2,6) % лікарів з 307 опитаних, за даними яких в їх закладах охорони здоров'я створюються локальні протоколи медичної допомоги. 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 (63,9±3,2) % лікарів, часткову – 39 (17,8±2,6) % опитаних, ускладнились з відповідями 38 (17,4±2,6) % осіб, а 2 респонденти зазначили, що локальний формуляр ЛЗ зовсім не відповідає локальному протоколу.

За допомогою індикаторів процесу ІП.1-ІП.3, згідно з діючим нормативним документом, здійснюється

кількісна оцінка призначень ЛЗ пацієнтам певного ЗОЗ із державного, регіонального, локального формулярів ЛЗ, проте оцінка цих індикаторів можлива за листами призначень або за Медичною картою амбулаторного/стаціонарного хворого.

Решта індикаторів процесу – ІП.4-ІП.6, що надають інформацію з обізнаності лікарів та їх навчання з питань раціонального використання лікарських засобів, визначались за відповідями респондентів щодо можливості їх користуватись Державним формуляром лікарських засобів (ІП.4). Переважна кількість респондентів – 342 (89,5±1,6) % осіб – вказали, що користуються формуляром у електронному вигляді, з них:

- 209 (61,1±2,6) % лікарів застосовували електронну версію формуляра, записану на диску;
- 90 (26,3±2,4) % лікарів – електронну версію, розташовану на сайті МОЗ України;
- 24 (7,0±1,4) % учасників опитування – електронну версію, розташовану на сайті Державного експертного центру МОЗ України.

Незначна кількість – 19 (5,6±1,2) % лікарів – повідомили, що користуються іншими джерелами інформації.

Індикатор ІП.5 визначає *“Кількість лікарів, які мають прямий доступ до регіонального формуляра, від загальної кількості опитаних лікарів, які прописують ЛЗ”*. За результатами дослідження, регіональний формуляр лікарських засобів доступний 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.

Індикатор ІП.6 надає інформацію про *“Кількість лікарів, які мають прямий доступ до локального формуляра, від загальної кількості опитаних лікарів, які прописують ЛЗ”*. За даними анкетних відповідей, постійно користувалися локальним формуляром лікарських засобів у своїй практичній діяльності 233 (86,6±2,1) %

опитаних з 269 осіб, які зазначили, що у їх закладах створювались локальні формуляри.

ВИСНОВКИ 1. Державним формуляром ЛЗ користується (89,5±1,6) % опитаних лікарів Тернопільської області.

2. Регіональний формуляр лікарських засобів доступний у медичному закладі за місцем роботи для (78,8±2,1) % опитаних лікарів.

3. Наявність локального формуляра у ЗОЗ підтвердили (71,3±2,6) % лікарів.

4. Постійно користуються локальним формуляром лікарських засобів, де він є у наявності, більшість практичних лікарів Тернопільської області (86,6±2,1) %.

У цілому можна зазначити, що формулярна система на регіональному рівні – в Тернопільській області, що започаткована у 2009 р., за чотири останні роки стала реальним інструментом забезпечення раціональної фармакотерапії у закладі охорони здоров'я для більшості – (86,6±2,1) % лікарів.

Отримані результати дозволяють керівництву ЗОЗ районного рівня визначити напрямки удосконалення формулярної системи на локальному рівні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 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.
2. The Good Sndscators Guide[®] understanding how to use and choose indicators. NHS, Institute for Innovation and Improvement, 2008.
3. Індикатори якості медичної допомоги та їх роль в управлінні охороною здоров'я / В. М. Богомаз, Е. Л. Горох, О. М. Ліщишина та ін. : рекомендації щодо вдосконалення системи управління якістю медичної допомог в Україні: інструменти управління якістю. — Київ, 2009. — С. 4–10.
4. Новітній глосарій з клінічної фармації / під заг. редакцією А. Б. Зіменковського. — Львів : Кварт, 2013. — 517 с.

Отримано 14.10.13

УДК 616.12-008.6+616.126-008.82]-085.272.4-06:616.61-78

©І. Р. Мисула¹, О. Б. Сусла¹, А. І. Гоженко²ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”¹ДП “Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України”²

ДИНАМІКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕРЦЯ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВКЛЮЧЕННЯМ АРГІНІНУ ГЛУТАМАТУ І МЕЛЬДОНІУ У ХВОРИХ ІЗ КЛАПАННОЮ КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ НА ХРОНІЧНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ

ДИНАМІКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕРЦЯ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВКЛЮЧЕННЯМ АРГІНІНУ ГЛУТАМАТУ І МЕЛЬДОНІУ У ХВОРИХ ІЗ КЛАПАННОЮ КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ НА ХРОНІЧНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ – Метою роботи стало визначення ефективності комбінованого застосування попередника оксиду азоту аргініну глутамату і цитопротектора мельдонію на характер структурно-функціональних змін серця в динаміці комплексного лікування хворих із клапанною кальцифікацією на хронічному гемодіалізі. В дослідження було включено 38 (чоловіків – 22, вік $(50,2 \pm 9,2)$ року, тривалість гемодіалізу $(38,6 \pm 42,0)$ місяця) хворих на хронічну хворобу нирок V стадії з кальцифікацією клапанів серця та проведеною ехокардіографією. Основна група ($n=20$) отримувала комплексне лікування, група порівняння ($n=18$) знаходилась на базисній терапії. Встановлено, що включення в комплексну 12-місячну терапію комбінації аргініну глутамату і мельдонію забезпечує позитивний вплив на структурно-функціональний стан лівих і правих відділів міокарда – зменшує товщину стінок обох шлуночків, індекс маси міокарда лівого шлуночка, порожнину лівого передсердя, діаметри лівого і правого шлуночків, знижує середній тиск у легеневій артерії, покращує систолічну і, більшою мірою, діастолічну функцію лівого шлуночка, а також запобігає прогресуванню пошкодження аортального та мітрального клапанів. Базисне лікування попереджує прогресування патологічного ремоделювання серця та його функціональних порушень, але не запобігає прогресуванню клапанного пошкодження.

ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ АРГИНИНА ГЛУТАМАТА И МЕЛЬДОНИЯ У БОЛЬНЫХ С КЛАПАННОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИЕЙ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ – Целью работы стало определение эффективности комбинированного применения предшественника оксида азота аргинина глутамата и цитопротектора мельдония на характер структурно-функциональных изменений сердца в динамике комплексного лечения больных с клапанной кальцификацией на хроническом гемодиализе. В исследование были включены 38 (мужчин – 22, возраст $(50,2 \pm 9,2)$ лет, продолжительность гемодиализа $(38,6 \pm 42,0)$ месяца) больных на хроническую болезнь почек V стадии с кальцификацией клапанов сердца и проведенной эхокардиографией. Основная группа ($n=20$) получала комплексное лечение, группа сравнения ($n=18$) находилась на базисной терапии. Установлено, что включение в комплексную 12-месячную терапию комбинации аргинина глутамата и мельдония обеспечивает позитивное влияние на структурно-функциональное состояние левых и правых отделов миокарда – уменьшает толщину стенок обоих желудочков, индекс массы миокарда левого желудочка, полость левого предсердия, диаметры левого и правого желудочков, снижает среднее давление в легочной артерии, улучшает систолическую и, в большей степени, диастолическую функцию левого желудочка, а также предотвращает прогрессирование повреждения аортального и митрального клапанов. Базисное лечение предупреждает прогрессирования патологического ремоделирования сердца и его функциональных нарушений, но не предотвращает прогрессирование клапанного повреждения.

DYNAMICS OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL HEART INDICES UNDER THE INFLUENCE OF COMPLEX TREATMENT

WITH INCLUSION OF ARGININE GLUTAMATE AND MELDONIUM IN PATIENTS WITH VALVE CALCIFICATION ON CHRONIC HEMODIALYSIS – The purpose of the paper was to determine the effectiveness of combine use of nitric oxide precursor arginine glutamate and meldonium cytoprotector on the character of the structural and functional changes of the heart in the dynamics of complex treatment of patients with valve calcification on chronic hemodialysis. The study included 38 (male, 22, age, $(50,2 \pm 9,2)$ years, duration of hemodialysis, $(38,6 \pm 42,0)$ months) of patients with chronic kidney disease of V stage with cardiac valve calcification and performed echocardiography. Main group ($n=20$) received complex treatment, comparison group ($n=18$) – was on the basic therapy. It was found that the inclusion in complex 12-months therapy combinations of arginine glutamate and meldonium provides a positive impact of the structural and functional state of the left and right parts of the myocardium – it reduces the wall thickness of both ventricles, left ventricular mass index, left atrial cavity, left and right ventricles diameters, reduces the mean pressure in the pulmonary artery, improves systolic and even more diastolic function of left ventricle, and prevents progression of damage to the aortic and mitral valves. Basic treatment prevents the progression of pathological cardiac remodeling and its functional disorders but not prevent progression of valve damage.

Ключові слова: хронічний гемодіаліз, кальцифікація клапанів серця, лівий шлуночок, прогресування клапанного пошкодження, діастолічна дисфункція, легенева гіпертензія, аргініну глутамат, мельдоній.

Ключевые слова: хронический гемодиализ, кальцификация клапанов сердца, левый желудочек, прогрессирующее клапанное повреждение, диастолическая дисфункция, легочная гипертензия, аргинина глутамат, мельдоний.

Key words: chronic hemodialysis, cardiac valve calcification, left ventricle, progression of valve damage, diastolic dysfunction, pulmonary hypertension, arginine glutamate, meldonium.

ВСТУП На сучасному етапі проблема лікування і профілактики серцево-судинних захворювань за хронічної хвороби нирок (ХХН) надзвичайно складна, актуальна та далека від свого задовільного вирішення [1]. Шляхи формування гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) як чинника розвитку серцевої недостатності (СН), інфаркту міокарда та раптової смерті, питання біохімічних, функціональних і структурних аспектів фібротичних змін міокарда та ремоделювання лівих і правих відділів серця у хворих на ХХН вивчено недостатньо, що ускладнює їх адекватну корекцію [1, 2]. Найбільш гостро постає проблема лікування структурно-функціональних змін серця при розвитку кальцифікації клапанів серця (ККС), оскільки остання на діалічному етапі хронічної дисфункції нирок асоціюється з клапанними та серцевими дисфункціями, гіпертрофією міокарда обох шлуночків, дилатацією передсердь і шлуночків, легеневою гіпертензією, частим розвитком ІХС, СН, ураженням периферичних судин тощо [2, 3]. Накопичений досвід щодо діагностики та лікування кардіовас-

кулярних захворювань та кісткових і мінеральних порушень за ХХН віднайшов своє відображення в практичних рекомендаціях KDOQI (2005) [4] і KDIGO (2009) [5]. Рекомендації експертів щодо лікування клапанної кальцифікації на діалізованому етапі ХХН, головним чином, зводяться до корекції порушеного фосфорно-кальцієвого обміну, що є не зовсім достатнім, оскільки застосування пропонованих засобів (кальциміметики тощо) не завжди ефективно, доступне та містить певні ризики [6], а повідомлення щодо терапевтичного впливу на характер регресу гіпертрофії ЛШ стосуються гемодіалізних (ГД) пацієнтів без ККС [7]. Більше того, враховуючи те, що одними з основних нетрадиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань і кардіоваскулярної кальцифікації за ХХН є запалення та оксидативний стрес (ОС) [8], а ендотелію, ендотеліальну дисфункцію (ЕД), зокрема дефекту в системі оксиду азоту (NO), відводиться неабияка роль у пошкодженні клапанів серця, формуванні та прогресуванні патологічного ремоделювання частин серцевого м'яза, легеневої артерії (ЛА) [9, 10], зв'язок параметрів мінерального метаболізму й ендотеліальної функції [11, 12], виправданим за цих умов є пошук нових патогенетичних підходів до лікування і профілактики гіпертрофованого міокарда та клапанної кальцифікації. Вважається [13], що ендотелій, а саме система NO, є близькою до ідеалу мішенню та точкою для превентивних втручань і ефективної кардіопротекції. Важливо врахувати й те, що складна структурно-функціональна перебудова частин серця, особливо на тлі ККС, відбувається в умовах порушеного енергетичного метаболізму міокардіальних і ендотеліальних клітин [2].

Метою дослідження стало визначити ефективність комбінованого застосування попередника NO аргініну глутамату і цитопротектора мельдонію на характер структурно-функціональних змін серця в динаміці комплексного лікування хворих із ККС на хронічному ГД.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В основу клінічних досліджень лягли спостереження та лікування 38 (чоловіки/жінки – 22/16, вік (50,2±9,2) року, тривалість ГД (38,6±42,0) місяця) хворих на ХХН V стадії, які отримували ГД-лікування. Дослідження відкрите, паралельне, поздовжнє (проспективне). Пацієнтів із хронічним гломерулонефритом було 39,5 %, із хронічним пієлонефритом – 18,4 %, із діабетичною нефропатією – 26,3 %, із полікістозом нирок – 13,2 %, із гіпертензивною нефропатією – 2,6 %. Основними критеріями включення у дослідження були: наявність ККС, артеріальної гіпертензії (АГ), вік 19–74 роки, доза ГД Kt/V ≥ 1,2, лікування ГД понад 3 місяці, наявність інформованої згоди хворого, здатність до адекватної співпраці в процесі дослідження, відсутність відомої гіперчутливості до компонентів, що входять до складу препаратів. Критеріями виключення із дослідження вважалися: відсутність ККС, АГ, декомпенсація серцевої діяльності (ХСН ІІБ–ІІІ ст., фракція викиду (ФВ) ЛШ ≤ 40 %), наявність критичного (тяжкого) аортального стенозу або тяжкої мітральної чи аортальної недостатності, які потребували хірургічного лікування, рівень гемоглобіну менше ніж 80 г/л, наявність хронічної ревматичної хвороби серця чи ревматизму в анамнезі, уроджених вад серця, інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, порушення серцевого ритму та провідності,

які потребували постійного антиаритмічного лікування або імплантації електрокардіостимулятора, тромбоз судин, онкологічні захворювання, психічні розлади, патологія щитоподібної залози, декомпенсовані ураження печінки, куріння, застосування інших препаратів метаболічної дії, обтяжений алергологічний анамнез, відмова хворого.

При проведенні клініко-діагностичних та лікувальних заходів спиралися на протоколи діагностики та лікування, затверджені наказом МОЗ та НАМН України від 11.05.2011 р. № 280/44, на рекомендації Європейського товариства нефрологів з діагностики та лікування ХХН.

Усіх хворих поділили на дві групи. Критерієм, за яким відбувся розподіл, було включення досліджуваних препаратів до комплексного лікування. Базисна терапія у групах хворих полягала у призначенні еналаприлу (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) в дозі 2,5–20 мг/д). При недостатньому гіпотензивному ефекті додатково призначали амлодипін (блокатор кальцієвих каналів (БКК) у дозі 5–10 мг/д, бісопролол (β-адреноблокатор) у дозі 5–10 мг/д). З метою корекції гіперпаратиреозу хворі отримували альфакальцидол, гіперфосфатемії – гіпофосфатну дієту та севеламеру гідрохлорид, анемії – препарати заліза та еритропоєтини. Перша (основна) група (n=20) додатково до базисної терапії отримувала аргініну глутамат (глутаргін, ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна) і мельдоній (мілдронат, АТ "Гріндекс", Латвія). Препарати призначали наступним чином:

- "Глутаргін" у дозі 4 г/д 3 рази на тиждень впродовж сеансу ГД шляхом безпосереднього уведення в ловушку діалізного апарату 10 мл 40 % концентрату, розчиненого в 400 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, в міждіалізні дні внутрішньо у дозі 3 г/д шляхом перорального застосування таблетованої форми аргініну глутамату – по 2 таблетки (0,75 г) 2 рази на день;
- "Мілдронат" у дозі 0,5 г/д в кінці сеансу ГД шляхом уведення 5 мл 10,0 % розчину в венозний порт кровопровідної магістралі, у міждіалізні дні внутрішньо у дозі 0,5 г/д шляхом перорального застосування капсул мельдонію – по 1 капсулі (0,25 г) 2 рази на день.

Комплексне лікування проводили курсами по 2 місяці з перервою на 2 місяці, впродовж якого хворі отримували базисну терапію. Друга (порівняння) група (n=18) отримувала лише базисне лікування.

Хворі обох груп були репрезентативні за демографічними, гендерними показниками, тривалістю ГД-лікування, нозологічною формою первинного захворювання, рівнем артеріального тиску (АТ), показником Kt/V, медикаментозною терапією, клінічними та ехокардіографічними (ЕхоКГ) показниками. Тривалість спостереження в обох групах дослідження становила 12 місяців. Поглиблений клініко-лабораторний моніторинг хворих проводили тричі: до лікування, через 6 місяців лікування, через 12 місяців лікування. Термін дослідження є достатнім для оцінки ефективності. У процесі спостереження не було конфліктів та непорозумінь або відмови хворого від подальшої участі в дослідженні.

Кальцифікацію мітрального (МК), аортального клапанів (АК), наявність клапанних дисфункцій, морфометричні та функціональні показники серця вивчали шляхом виконання ЕхоКГ та доплер-ЕхоКГ дослідження на

ультразвукової системі "Aloka SSD 2000" (Японія) за допомогою датчика з частотою 3,5 МГц згідно з рекомендаціями Американського ЕхоКГ-товариства [14]. Вимірювали діаметр кореня аорти, товщину міжшлуночнової перегородки (МШП) і задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ) в діастолу, визначали кінцевий діастолічний розмір (КДР) ЛШ, діаметр лівого передсердя (ЛП), діаметр і товщину міокарда ПШ, середній тиск в ЛА. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою Penn Convention, індекс ММЛШ (ІММЛШ) як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. Визначали ФВ ЛШ. Систолічну дисфункцію діагностували при ФВ ЛШ $\leq 40\%$, діастолічну функцію ЛШ – за співвідношенням трансмітральних потоків у ранню (Е) і пізню (А) діастолу (Е/А).

ГД хворим виконували за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4–4,5 год) на апаратах "Штучна нирка" фірми "Gambro" (Швеція) з використанням синтетичних діалізаторів і бікарбонатного буфера. Забезпечена доза діалізу (коефіцієнт Kt/V), розрахована за логарифмічною формулою (J. T. Daugirdas, 1993), складала не менше 1,25. Дослідження виконано із дотриманням положень конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм "STATISTICA" (StatSoft, USA, v6.0). Застосовували методи непараметричної статистики – метод Фрідмана для порівняння залежних показників у трьох групах, Т-критерій Вілкоксона для порівняння залежних показників у двох групах, U-критерій Манна-Уїтні для порівняння незалежних показників у двох групах. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. При описуванні кількісних ознак було наведено середні значення та їх стандартні відхилення ($M \pm SD$). Обробку статистичної інформації проводив відділ системних статистичних досліджень університету, використовуючи відповідне ліцензійне програмне забезпечення.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Результати оцінки ефективності лікування щодо динаміки структурно-функціональних показників серця у досліджуваних групах хворих наведено в таблицях 1 і 2. Проведення тесту Фрідмана дозволило нам встановити значущі відмінності або тенденції до відмінностей практично за всіма ЕхоКГ-показниками у хворих основної групи, водночас динаміка зазначених

показників (за винятком ЗСЛШ, Е/А) в групі порівняння була незначною або відсутньою. Так, через 12 місяців терапії у хворих, яким до базисного лікування було включено комбінацію аргініну глутамату і мельдонію, встановлено зменшення діаметра ЛП на 5,3 % ($Z=3,010$, $p=0,003$), ЛШ – на 3,5 % ($Z=2,411$, $p=0,016$), товщини МШП – на 4,8 % ($Z=2,521$, $p=0,012$), ЗСЛШ – на 7,7 % ($Z=2,934$, $p=0,003$), зниження ІММЛШ – на 14,6 % ($Z=3,206$, $p=0,001$), тенденцію до збільшення ФВ ЛШ – на 2,9 % ($Z=1,937$, $p=0,053$), збільшення Е/А – на 28,2 % ($Z=3,120$, $p=0,002$), а у хворих, які знаходились на базисній терапії, зареєстровано лише зменшення товщини ЗСЛШ – на 3,6 % ($Z=2,201$, $p=0,028$), тенденцію до зниження ІММЛШ – на 4,8 % ($Z=1,804$, $p=0,071$) та збільшення Е/А – на 9,5 % ($Z=1,778$, $p=0,075$). Динаміка діаметра аорти у згаданих вище групах до кінця періоду спостереження не змінилась.

Характер змін показників, які віддзеркалюють структурно-функціональний стан ПШ та ЛА, у ГД-хворих із ККС обох груп мав аналогічну спрямованість (табл. 1, 2). Через рік від початку лікування у хворих першої групи встановлено зменшення діаметра ПШ на 3,9 % ($Z=2,079$, $p=0,038$), товщини стінки ПШ – на 3,9 % ($Z=1,836$, $p=0,066$), зниження тиску в ЛА – на 9,3 % ($Z=2,510$, $p=0,012$), чого не відбулось у пацієнтів другої групи. Варто відзначити, що позитивний ефект комплексного лікування у хворих основної групи за Ехо- і доплер-ЕхоКГ-показниками спостерігався вже у 2-й термін дослідження: діаметр ЛП ($Z=2,521$, $p=0,012$), товщина стінки ПШ ($Z=1,826$, $p=0,068$), діаметр ЛШ ($Z=2,380$, $p=0,017$), товщина МШП ($Z=1,775$, $p=0,076$), ЗСЛШ ($Z=2,521$, $p=0,012$), ІММЛШ ($Z=2,803$, $p=0,005$), тиск у ЛА ($Z=1,987$, $p=0,047$), Е/А ($Z=3,045$, $p=0,002$).

Ступінь зниження гіпертрофії ЛШ за показником ІММЛШ за рік у хворих, які на тлі базисного лікування отримували комбінацію аргініну глутамату і мельдонію, відносно пацієнтів, які знаходились на базисній терапії, була значущою ($-33,1 \pm 32,6$) vs. ($-10,7 \pm 23,8$) г/м², $Z=2,065$, $p=0,039$), так само як і покращення діастолічної функції ЛШ за показником Е/А ($0,24 \pm 0,24$) vs. ($0,10 \pm 0,20$), $Z=2,010$, $p=0,044$). У 3-й термін спостереження величини діаметра ЛП ($Z=1,987$, $p=0,047$), ПШ ($Z=1,674$, $p=0,094$) та ФВ ЛШ ($Z=2,008$, $p=0,045$) першої і другої груп відрізнялись.

Дані літератури щодо ефективності антигіпертензивної терапії на процеси гіпертрофії міокарда ЛШ на

Таблиця 1. Показники ехокардіографії і доплерехокардіографії у гемодіалітичних хворих із кальцифікацією клапанів серця на тлі базисної терапії ($M \pm SD$)

Показник	Період дослідження			Friedman ANOVA
	до лікування (n=18)	через 6 місяців (n=18)	через 12 місяців (n=18)	
Діаметр аорти, см	3,66±0,43	3,65±0,42	3,67±0,43	0,196
ЛП, см	4,57±0,66	4,54±0,64	4,51±0,69	0,565
Передня стінка ПШ, см	0,54±0,13	0,55±0,14	0,54±0,13	0,459
Діаметр ПШ, см	2,97±0,50	2,94±0,50	2,93±0,51	0,453
КДР, см	5,42±0,66	5,41±0,65	5,41±0,57	0,666
МШП, см	1,41±0,28	1,41±0,28	1,39±0,25	0,280
ЗСЛШ, см	1,37±0,28	1,34±0,27	1,32±0,24*	0,026
ІММЛШ, г/м ²	222,2±83,7	217,0±79,5	211,5±69,8	0,203
ФВ, %	52,9±8,8	53,4±8,5	53,4±7,6	0,553
Тиск у ЛА, мм рт.ст.	28,4±6,7	28,0±7,4	28,6±8,3	0,657
Е/А	0,95±0,43	0,98±0,39	1,04±0,35	0,058

Примітка. * – $p < 0,05$ – зміни значущі порівняно з показником до лікування.

Таблиця 2. Показники ехокардіографії і доплерехокардіографії у гемодіалітичних хворих із кальцифікацією клапанів серця на тлі комплексної терапії (M±SD)

Показник	Період дослідження			Friedman ANOVA
	до лікування (n=20)	через 6 місяців (n=20)	через 12 місяців (n=20)	
Діаметр аорти, см	3,52±0,38	3,50±0,37	3,48±0,36	0,102
ЛП, см	4,34±0,67	4,23±0,69*	4,11±0,55**#	0,005
Передня стінка ПШ, см	0,51±0,10	0,50±0,10	0,49±0,08	0,067
Діаметр ПШ, см	2,79±0,57	2,74±0,51	2,68±0,45*	0,036
КДР, см	5,42±0,65	5,35±0,62*	5,23±0,51*	0,022
МШП, см	1,45±0,29	1,42±0,29	1,38±0,25*	0,012
ЗСЛШ, см	1,42±0,24	1,36±0,22*	1,31±0,18**#	<0,001
ІММЛШ, г/м ²	227,2±68,1	211,7±58,6**	194,1±48,9**#	0,003
ФВ, %	56,3±8,9	56,7±7,9	58,0±7,3	0,092
Тиск у ЛА, мм рт.ст.	27,9±8,0	26,8±7,0*	25,3±6,4**#	0,010
Е/А	0,85±0,25	0,99±0,24**	1,09±0,34**#	<0,001

Примітки: 1) * – p<0,05, ** – p<0,01 – зміни значущі порівняно з показниками до лікування;

2) # – p<0,05 – зміни значущі порівняно з даними попереднього терміну дослідження.

діалітичному етапі ХХН суперечливі [15, 16], стосуються ГД-пацієнтів без клапанної кальцифікації, а повідомлень про вплив лікування на динаміку правих відділів міокарда за цих умов ми не зустріли. Результати даного дослідження показали, що тривалий (не менше року) регулярний прийом антигіпертензивних засобів у хворих із ККС на хронічному ГД перешкоджає прогресуванню гіпертрофії міокарда обох шлуночків, дещо покращує діастолічну функцію ЛШ, що, безумовно, є позитивним, але не достатнім. Очевидно, що кардіопротективний ефект інгібіторів АПФ та дигідропіридинних БКК, окрім прямого гемодинамічного впливу (зниження АТ), зумовлений їх антифібротичними та антиатеросклеротичними властивостями, здатністю знижувати прояви ОС, хронічного запалення, покращувати ендотеліальну функцію судин тощо [2].

Спираючись на досягнення науки про ЕД як один із основних негемодинамічних факторів ремоделювання лівих і правих відділів міокарда, ЛА [17], накопичені експериментальні [18] та клінічні [10] дані щодо ролі дефекту в системі NO в механізмах клапанної кальцифікації, а також настанови KDIGO [2], що стосуються розробки нових шляхів (протизапальні засоби, ендотеліопротекція, регенеративна терапія) лікування і профілактики гіпертрофії ЛШ, СН тощо за ХХН, ми оцінили ефективність поєданого застосування аргініну глютамату і мільдонію у складі комплексного лікування на характер структурно-функціональних змін серця у ГД-хворих із ККС і АГ. Включення зазначених засобів у дане дослідження є патогенетично обґрунтованим, базується на значному досвіді щодо значення L-аргініну та мільдонію у попередженні та лікуванні патології серцево-судинної системи.

На даний час у різних галузях медицини з використанням L-аргініну плануються, проводяться та закінчено 175 подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, причому більшість із них присвячена вивченню ефективності останнього при кардіоваскулярних захворюваннях [13]. Результати метааналізу [19] показали, що пероральний прийом L-аргініну значуще покращував ендотеліалезу (опосередковану NO) вазодилатацію у хворих з патологією серця й судин або факторами їх ризику, що вказує на поступове відновлення функції ендотелію. Експериментально доведено [20], що за L-NAME-індукованого дефіциту NO, ефект

L-аргініну щодо динаміки гіпертрофованих кардіоміоцитів перевищував або ж був співставним із антигіпертензивними засобами з доказаною ендотеліотропною активністю (еналаприл, амлодипін, небіволол). Дослідження останніх років переконливо довели доцільність і безпечність застосування препаратів L-аргініну як попередника NO у вигляді монотерапії, так і в комплексному лікуванні при гіперхолестеринемії, ІХС, стенокардії, АГ, легеневої гіпертензії, хронічній СН, мультифокальному атеросклерозі, репаративній регенерації ендотелію тощо [13, 21]. Абсолютно чітко встановлено, що максимальний ефект від терапії L-аргініном очікується у хворих із зниженою концентрацією L-аргініну та високим вмістом асиметричного диметиларгініну (ADMA) в плазмі крові [13], що характерно для діалітичного етапу ХХН [22], причому останній корелює з ІММЛШ [23]. Механізм дії L-аргініну як препарату нового класу ендотеліопротекторів, головним чином, полягає в поставчанні субстрату для ендотелію; стимуляція вже виснаженого ендотелію інгібіторами АПФ, найімовірніше, не забезпечує бажаного синтезу базального NO та покращення вазомоторної функції судин. Терапевтичний потенціал L-аргініну досить широкий і реалізується у зниженні продукції вільних радикалів і продуктів перекисного окиснення ліпідів, зниження активності ядерного фактора транскрипції капла В, пригніченні синтезу ADMA – ендогенного інгібітора NO, експресії молекул клітинної адгезії, зменшенні активації та адгезії лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію, пригніченні синтезу ендотеліну-1, перешкоджанні надлишковому нагромадженню позаклітинного матриксу [13].

Мільдоній – синтетичний аналог γ -бутиробетаїну. Мільдоній пригнічує γ -бутиробетаїнгідроксиразу, знижує синтез карнітину та транспорт довголанцюгових жирних кислот у мітохондріях, перешкоджає накопиченню в клітинах активованих форм недоокиснених жирних кислот – похідних ацилкарнітину та ацилкоферменту А. Мільдоній покращує окиснювальне фосфорилування, що зумовлює зниження продукції вільних радикалів, попереджує порушення транспортування АТФ, сприяє активації гліколізу без додаткового споживання кисню. Внаслідок зменшення концентрації карнітину відбувається посилений синтез γ -бутиробетаїну, який, у свою чергу, індукує утворення NO (через стимуляцію рецепторів до ацетилхоліну),

що зумовлює вазопротективний та антиоксидантний ефекти мельдонію [24, 25]. За останні роки доказова база щодо молекули мельдонію значно розширилась. У 2010–2011 рр. опубліковано результати трьох багатоцентрових досліджень, у яких було визначено ефективність та безпечність мельдонію – MILSS I, MILSS II, MI&CI. Результати проспективного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження III фази MILSS II підтверджують і значно доповнюють існуючі уявлення про мельдоній як про коректор метаболізму, що сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження та поліпшенню якості життя хворих на ІХС [25]. Протиішемичний, протиатеросклеротичний, метаболічний та інші ефекти мельдонію, підтвержені в цілій низці експериментальних і клінічних досліджень [24–26] дозволяють використовувати останній у складі комплексної терапії стенокардії, інфаркту міокарда, АГ, хронічної СН, гострих і хронічних порушень кровообігу. Мельдоній підвищує ефективність медикаментозної терапії, зменшує розвиток ішемії міокарда, порушень ритму серця, сприяє покращенню загальної та локальної скоротливості міокарда, попереджує дилатацію ЛШ, позитивно впливає на параметри ліпідного обміну та ендотеліальну функцію. Нещодавні дослідження [27] переконливо довели, що за L-NAME-індукованого дефіциту NO комбінація цитопротекторів L-аргініну і мельдонію забезпечує максимальний ендотеліо- та кардіопротективний ефекти. Варто відзначити, що L-аргінін потенціює дію інгібіторів АПФ, БКК [20], що може відігравати суттєву роль у зменшенні гіпертрофії ЛШ, а мельдоній попереджує розвиток гіпертрофії кардіоміоцитів і деструктивних змін ендотелію судин [27]. Важливим є й те, що комплексна терапія, очевидно, сприяє зменшенню постнавантаження на міокард через зниження периферичного опору судин, покращення їх еластичності, відтак – більш швидкому регресу гіпертрофованого міокарда хворих першої групи щодо другої. Ефективність терапії мельдонієм щодо систолічної та попередження діастолічної дисфункції ЛШ у хворих із гемодинамічно незначущим аортальним стенозом загальної популяції наведено в [28]. Зниження тиску в ЛА, покращення показників ремоделювання ПШ у хворих, які на тлі базисного лікування отримували комбінацію аргініну глутамату і мельдонію, можна пояснити можливим пригніченням синтезу ендотеліну-1, посиленням продукції та біодоступності NO [29].

Особливо цікавими, на наш погляд, були результати, отримані в ході аналізу ефективності комплексної та базисної терапії на характер прогресування клапанного пошкодження у ГД-хворих із ККС. У групі хворих, яким до базисного лікування було включено комбінацію аргініну глутамату і мельдонію, площа АК через рік не змінилась ($2,49 \pm 0,53$) vs. ($2,47 \pm 0,54$) cm^2 , $Z=1,572$, $p=0,116$), тоді як у групі пацієнтів, які знаходились на базисній терапії, площа АК значуще зменшилась ($2,39 \pm 0,55$) vs. ($2,32 \pm 0,61$) cm^2 , $Z=3,059$, $p=0,002$), що призвело до зростання максимальної швидкості кровотоку через АК з ($2,13 \pm 0,59$) до ($2,33 \pm 0,75$) м/с ($Z=3,075$, $p=0,002$) та градієнту тиску на АК з ($19,4 \pm 9,7$) до ($23,8 \pm 13,6$) мм рт.ст. ($Z=3,075$, $p=0,002$). Впродовж періоду дослідження зміна площі

АК у пацієнтів другої групи була ($-0,075 \pm 0,069$) vs. ($-0,016 \pm 0,040$) $\text{cm}^2/\text{рік}$ у хворих першої групи ($Z=3,084$, $p=0,002$), а зростання швидкості кровотоку через АК – ($0,20 \pm 0,20$) vs. ($0,05 \pm 0,14$) м/с на рік ($Z=2,550$, $p=0,011$) відповідно. Площа МК у хворих основної групи до кінця періоду спостереження значуще не змінилась: з ($3,71 \pm 0,84$) до ($3,68 \pm 0,88$) cm^2 ($Z=1,750$, $p=0,080$), тобто на ($0,029 \pm 0,065$) cm^2 , а у пацієнтів групи порівняння – зменшилась на ($0,121 \pm 0,082$) cm^2 , з ($3,67 \pm 0,88$) до ($3,55 \pm 0,93$) cm^2 ($Z=3,464$, $p<0,001$), причому через 12 місяців терапії зміна площі МК у досліджуваних групах хворих відрізнялась ($Z=3,214$, $p=0,001$). Результати даного відрізка дослідження свідчать про те, що базисна терапія впродовж року в ГД-хворих із ККС і АГ не запобігає прогресуванню пошкодження АК і МК, хоча, можливо, сповільняє темпи їх прогресування. Варто відзначити, що в доступній літературі є ряд повідомлень [30, 31] про ефективність інгібіторів АПФ та БКК на механізми клапанної кальцифікації, але у загальній популяції. Водночас експериментальні дані про профілактуючу роль L-аргініну в експресії кальцифікуючого фенотипу інтерстиціальних клітин АК [18] та можливу захисну роль NO для попередження кальцифікації останніх [32] підтверджують, встановлений нами вперше, позитивний ефект комплексного лікування щодо прогресування ККС у хворих із АГ на хронічному ГД.

Таким чином, поєднане застосування аргініну глутамату і мельдонію на тлі базисної терапії у хворих із клапанною кальцифікацією на діалізованому етапі ХХН може визначати характер структурно-функціональних перетворень серця, його клапанного апарату, що, в кінцевому підсумку, сприятиме якості та тривалості життя такої категорії хворих. Дане дослідження проводилось на обмеженій кількості хворих, в одному центрі, але попередні результати є обнадійливими. Тому, на нашу думку, необхідне проведення багатоцентрових рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень для остаточного з'ясування ефективності запропонованого методу корекції структурно-функціональних змін серця в комплексному лікуванні ГД-хворих із ККС і АГ. Враховуючи отримані результати дослідження SHARP [33], вважаємо за доцільне у перспективі за цих умов провести дослідження для порівняльної оцінки ефективності поєданого застосування аргініну глутамату і мельдонію та симвастатину й езетимібу.

ВИСНОВКИ 1. Включення в комплексну 12-місячну терапію комбінації аргініну глутамату і мельдонію у хворих із клапанною кальцифікацією на хронічному ГД забезпечує позитивний вплив на структурно-функціональний стан лівих і правих відділів міокарда – зменшує товщину стінок обох шлуночків, ІММЛШ, порожнини ЛП, ЛШ, ПШ, знижує середній тиск у ЛА, покращує систолічну (ФВ) і, більшою мірою, діастолічну (Е/А) функцію ЛШ. Базисне лікування попереджує прогресування гіпертрофії ЛШ, його функціональних порушень, та призупиняє патологічне ремоделювання ПШ.

2. Комплексне лікування, на відміну від базисної терапії, запобігає прогресуванню пошкодження АК і МК у ГД-пацієнтів.

3. Необхідне проведення багатоцентрових рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень для

остаточного з'ясування ефективності запропонованого методу корекції структурно-функціональних змін серця в комплексному лікуванні хворих із ККС на діалізу етапі ХХН.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / C. A. Herzog, R. W. Asinger, A. K. Berger [et al.]. – *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 80, № 6. – P. 572–586.
- Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / [Колесник М. О., Лапчинська І. І., Ташук В. К. та ін.]. – К. : ТОВ "Полиграф-плюс", 2010. – 224 с.
- Кальциноз клапанного апарату серця, ремоделювання лівого шлуночка і стан міокарда у хворих на хронічному гемодіалізі / І. Р. Мисула, М. І. Швед, О. Б. Сусла, Н. М. Білик // Український медичний альманах. – 2009. – Т.12, № 4. – С. 128–131.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 45, № 4 (Suppl. 3). – P. S1–S154.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). – *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76 (Suppl. 113). – P. S1–S130.
- Земченков А. Ю. Рекомендації по МКН-ХБП: преемственность, современное состояние и перспективы (вместо предисловия) / А. Ю. Земченков, Р. П. Герасимчук // *Нефрология и диализ.* – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 20–30.
- Impact of amlodipine or ramipril treatment on left ventricular mass and carotid intima-media thickness in nondiabetic hemodialysis patients / R. Yilmaz, B. Altun, S. Kahraman [et al.] // *Ren. Fail.* – 2010. – Vol. 32, № 8. – P. 903–912.
- Kendrick J. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification / J. Kendrick, M. Chonchol // *Am. J. Kidney Dis.* – 2011. – Vol. 58, № 5. – P. 826–834.
- Коваленко В. Н. Приобретенный аортальный стеноз: вопросы этиологии и патогенеза / В. Н. Коваленко, Е. Г. Несукай, Е. Ю. Титов // *Український кардіологічний журнал.* – 2010. – № 1. – С. 96–103.
- Гоженко А. І. Функціональна активність ендотелію у хворих із кальцинозом клапанів серця на програмному гемодіалізі / А. І. Гоженко, І. Р. Мисула, О. Б. Сусла // *Український журнал нефрології та діалізу.* – 2009. – № 4. – С. 21–24.
- Asymmetrical dimethylarginine, vascular calcification and parathyroid hormone serum levels in hemodialysis patients / G. Coen, D. Mantella, D. Sardella [et al.] // *J. Nephrol.* – 2009. – Vol. 22, № 5. – P. 616–622.
- Hyperphosphatemia directly affects endothelial function by down-regulating annexin II / G.S. Di Marco, M. Koenig, C. Stock [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant: Abstracts 49th ERA-EDTA Congress, May 24-27, 2012, Paris, France.* – 2012. – Vol. 27 (Suppl. 2). – P. II441.
- Значення L-аргініну в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією / М. І. Лутай, В. В. Бугаєнко, О. І. Моїсеєнко [та ін.] // *Український кардіологічний журнал.* – 2011. – № 4. – С. 96–107.
- Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice / H. Baumgartner, J. Hung, J. Bermejo [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 1–23.
- Impact of amlodipine or ramipril treatment on left ventricular mass and carotid intima-media thickness in nondiabetic hemodialysis patients / R. Yilmaz, B. Altun, S. Kahraman [et al.] // *Ren. Fail.* – 2010. – Vol. 32, № 8. – P. 903–912.
- Angiotensin II type 1 antagonist suppress left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis in patients with end stage renal disease (ESRD) / Y. Shibasaki, T. Nishiue, H. Masaki [et al.] // *Nihon. Rinsho.* – 2002. – Vol. 60, № 10. – P. 1992–1998.
- Поддубный Д. А. Клинико-диагностическое значение дисфункции эндотелия в развитии кардиоваскулярной патологической анкилозирующим спондилитом : автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.05 "Внутренние болезни" / Д. А. Поддубный. – Саратов, 2008. – 26 с.
- Proteomic analysis of clonal interstitial aortic valve cells acquiring a pro-calcific profile / E. Bertacco, R. Milloni, G. Arrigoni [et al.] // *J. Proteome. Res.* – 2010. – Vol. 9, № 11. – P. 5913–5921.
- Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Bai, L. Sun, T. Yang [et al.] // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89, № 1. – P. 77–84.
- Покровская Т. Г. Комбинированная фармакологическая коррекция метаболического пути L-аргинина/NO при моделировании дефицита оксида азота : автореф. дисс. на соискание учен. степени доктора мед. наук : спец. 14.00.25 "Фармакология, клиническая фармакология" / Т. Г. Покровская. – Курск, 2009. – 42 с.
- Содержание циркулирующих клеток эндотелия, VE-кадгерина и стабильных метаболитов оксида азота у больных ХБП и ГБ в динамике лечения с применением L-аргинина / И. И. Топчий, А. Н. Кириенко, Е. Н. Щенявская [и др.] // *Сімейна медицина.* – 2010. – № 3. – С. 35–39.
- Martens C. R. Peripheral vascular dysfunction in chronic kidney disease / C. R. Martens, D. G. Edwards // *Card. Res. Pract.* – 2011. – Vol. 2011. – doi: 10.4061/2011/267257.
- Relationship between serum asymmetric dimethylarginine and left ventricular structure and function in patients with end-stage renal disease treated with hemodialysis / M. Napora, A. Graczykowska, K. Prochyniewska [et al.] // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2012. – Vol. 122, № 5. – P. 226–234.
- Головач І. Ю. Використання коректорів метаболізму на основі мельдонію дигідрату: сучасний підхід у комбінованій терапії ішемічних захворювань серця / І. Ю. Головач, О. М. Авраменко // *Ліки України.* – 2011. – № 8. – С. 68–72.
- Милдронат в кардіологічній практиці – ітоги, нові напрямлення, перспективи / В. П. Міхин, Ю. М. Поздняков, Ф. Е. Хлебодаров, О. Н. Кольцова // *Кардиоваскулярна терапія і профілактика.* – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 95–102.
- Mildronate, a regulator of energy metabolism, reduces atherosclerosis in apoE/LDLR^{-/-} mice / R. Viskersts, E. Liepinsh, L. Mateuszuk [et al.] // *Pharmacology.* – 2009. – Vol. 83, № 5. – P. 287–293.
- Артюшкова Е. В. Сравнительное исследование эндотелиопротективных и кардиопротективных эффектов мельдония и триметазидина при моделировании дефицита оксида азота в эксперименте : автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.03.06 "Фармакология, клиническая фармакология" / Е. В. Артюшкова. – Курск, 2011. – 22 с.
- Курята Л. В. Применение метаболической терапии как базового компонента в лечении ишемической болезни сердца при сформированном гемодинамически незначимом стенозе отверстия аорты на фоне хронической сердечной недостаточности / Л. В. Курята, И. Л. Караванская, Ю. С. Кушнер // *Лікарська справа.* – 2011. – № 7-8. – С. 51–58.
- Салахова Г. М. Основні аспекти патогенезу легеневої гіпертензії / Г. М. Салахова // *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* – 2011. – № 1. – С. 14–18.
- Скибчик В. А. Дегенеративний склероз аортального клапана та артеріальна гіпертензія: місце інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту / В. А. Скибчик, Ю. П. Мельник // *Ліки України.* – 2012. – № 3–4. – С. 71–73.
- Горохова С. Г. Кальциноз клапанов серця – случайная находка или серьезный диагноз? / С. Г. Горохова, А. А. Аракелянц // *Терапевтический архив.* – 2005. – № 4. – С. 87–90.
- Inhibition of calcifying nodule formation in cultured porcine aortic valve cells by nitric oxide donors / J.A. Kennedy, X. Hua, K. Mishra [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 602, № 1. – P. 28–35.
- The effect of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial / C. Baigent, M. J. Landray, C. Reith [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377, № 9784. – P. 2181–2192.

Отримано 29.08.13

ПРО ВІКОЗАЛЕЖНИЙ І ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПАТОМОРФОЗ ЕПІЛЕПСІЇ З ПОЧАТКОМ ЗАХВОРЮВАННЯ У СЕРЕДНЬОМУ ТА ПОХИЛОМУ ВІЦІ

ПРО ВІКОЗАЛЕЖНИЙ І ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПАТОМОРФОЗ ЕПІЛЕПСІЇ З ПОЧАТКОМ ЗАХВОРЮВАННЯ У СЕРЕДНЬОМУ ТА ПОХИЛОМУ ВІЦІ – Метою дослідження було окреслення особливостей патоморфозу епілепсії у пацієнтів з початком захворювання у середньому і похилому віці (понад 45 років), порівняно із тими пацієнтами, які захворіли в молодому дорослому віці (18–45 років) залежно від низки чинників: етіології, тривалості захворювання, прогнозу, соматичної коморбідності. Дві групи порівняння склали 179 пацієнтів із дебютом епілепсії у молодому віці і 42 хворих – в середньому і похилому. Вікозалежний етіологічний патоморфоз епілепсії полягав у значному превалюванні судинної етіології симптоматичної епілепсії, відсутності ідіопатичних форм і зменшенні випадків криптогенної епілепсії у хворих віком понад 45 років. Серед коморбідних захворювань внутрішніх органів у більш старших пацієнтів відмічено загальнопопуляційне переважання серцево-судинної патології. Більш пізній початок захворювання і, відповідно, менша його тривалість відігравали ключову роль для більш сприятливого прогнозу епілепсії у хворих середнього і похилого віку. Позитивний терапевтичний вікозалежний патоморфоз епілепсії зазначений у осіб старшого віку із судинною етіологією захворювання, фармакорезистентність і негативний терапевтичний патоморфоз – при криптогенній і посттравматичній епілепсії. У молодих дорослих хворих ефективність або безуспішність лікування не залежала від етіології епілепсії.

О ВОЗРАСТЗАВИСИМОМ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ПАТОМОРФОЗЕ ЭПИЛЕПСИИ С НАЧАЛОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ В СРЕДНЕМ И ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ – Целью исследования было определение особенностей патоморфоза эпилепсии у больных с началом заболевания в среднем и пожилом возрасте (старше 45 лет) по сравнению с теми пациентами, которые заболели в молодом взрослом возрасте (18–45 лет) в зависимости от ряда факторов: этиологии, длительности заболевания, прогноза, соматической коморбидности. Две группы сравнения составили 179 пациентов с дебютом эпилепсии в молодом возрасте и 42 больных – в среднем и пожилом. Возрастзависимый этиологический патоморфоз эпилепсии состоял в значительном превалировании сосудистой этиологии симптоматической эпилепсии, отсутствии идиопатических форм и уменьшении случаев криптогенной эпилепсии у больных старше 45 лет. Среди коморбидных заболеваний внутренних органов у более старших пациентов отмечено общепопуляционное преобладание сердечно-сосудистой патологии. Более позднее начало заболевания и, соответственно, меньшая его длительность играли ключевую роль для более благоприятного прогноза эпилепсии у больных среднего и пожилого возраста. Положительный терапевтический возрастзависимый патоморфоз эпилепсии отмечен у лиц старшего возраста с сосудистой этиологией заболевания, фармакорезистентность и отрицательный терапевтический патоморфоз – при криптогенной и посттравматической эпилепсии. У молодых взрослых больных эффективность или безуспешность лечения не зависела от этиологии эпилепсии.

ON AGE-DEPENDENT AND THERAPEUTIC PATHOMORPHOSIS OF EPILEPSY WITH DISEASE ONSET IN MIDDLE AND ELDERLY AGE – The aim of the study was to outline the features of pathomorphosis of epilepsy in patients with onset of the disease in middle and elderly age (over 45 years) compared to patients with disease onset in young adult age (18-45 years) depending on the number of factors: etiology, duration of the disease, prognosis, somatic comorbidity. Two groups of comparison consisted of 179 patients

with epilepsy onset at a young age, and 42 patients with epilepsy onset in middle and elderly age. Age-related etiological pathomorphosis of epilepsy was characterized by significant prevalence of vascular symptomatic epilepsy, absence of idiopathic epilepsy forms and significant reduction of cryptogenic epilepsy in patients aged over 45 years. Among comorbid somatic diseases in older patients general population-based prevalence of cardiovascular diseases was noted. Late-onset and, consequently, shorter duration of the disease played a key role in a more favorable prognosis of epilepsy in patients of middle and elderly age. Positive therapeutic age-dependent pathomorphosis of epilepsy was noted in the elderly persons with vascular etiology of the disease, and negative therapeutic pathomorphosis and drug resistance were specified in cryptogenic and post-traumatic epilepsy. Efficacy or failure of treatment in young adults was not dependent on the etiology of epilepsy.

Ключові слова: епілепсія, вікозалежний патоморфоз, терапевтичний патоморфоз, вік початку епілепсії, середній вік, похилий вік.

Ключевые слова: эпилепсия, возрастзависимый патоморфоз, терапевтический патоморфоз, возраст начала эпилепсии, средний возраст, пожилой возраст.

Key words: epilepsy, age-dependent pathomorphosis, therapeutic pathomorphosis, age of epilepsy onset, middle age, elderly age.

ВСТУП Глобальний процес старіння населення у найближчий час призведе не тільки до соціально-економічних проблем, але і до зміни структури захворюваності у світі, яка буде потребувати нових підходів до діагностики і лікування багатьох захворювань. В Україні між переписом 1959 та 2001 років частка людей віком 60 років і більше зросла від 12,3 до 25,5 % і ця тенденція зберігається [4]. В останні роки загальновізнаним став факт появи другого піку захворюваності на епілепсію (Е) в старшому віці. Ризик виникнення Е в осіб віком понад 65 років став навіть вищим, ніж у дітей [9], а клінічна маніфестація нападів може мати унікальні нюанси, притаманні тільки старшим особам [10]. Таким чином, відбуваються зміни в структурі захворюваності на Е і видозміни її клінічної картини під впливом зовнішніх факторів (нозоморфоз та клінічний і віковий патоморфоз захворювання).

Етіологія Е у старших осіб відрізняється від молодших вікових груп. Найбільший сегмент займає симптоматична Е на ґрунті цереброваскулярної патології, черепно-мозкових травм (ЧМТ), деменції, метаболічних розладів [7]. У близько 30–58 % хворих причина захворювання залишається невідомою (криптогенні форми) [8, 11]. В роботі В. А. Карлова (2010)[2] приведено дані щодо можливості дебюту ідіопатичної (генетичної) Е приблизно у 1,2 % хворих після 40 років. Власне такий вік початку захворювання автор вважає критерієм пізньої Е, коли, на його думку, починають простежуватись клінічні особливості захворювання старшого віку, хоча за критеріями ВООЗ, молодий вік триває до 45 років, до 60 – середній, а межі похилого віку змістились до 65 років [3]. Серед патогенетичних

механізмів росту захворюваності на Е в старшому віці розглядають нейродегенеративні вікозалежні процеси у вигляді накопичення в головному мозку патологічних молекул Тау та амілоїду-бета, які підвищують збудливість нервових структур [5], недостатність системи антиепілептичного захисту, в тому числі внаслідок атрофічних змін префронтальної кори [2]. Прогноз щодо ремісії епілептичних нападів у старшому віці вважається більш сприятливим, ніж в молодому [6], особливо при судинній етіології захворювання [2], хоча остаточного пояснення цьому феномену немає [9]. Лікування пацієнтів з Е, особливо в старшому віці, коли виникають численні вікозалежні коморбідні соматичні захворювання, потребує холистичного підходу до ведення такого контингенту пацієнтів. Це зумовлено особливостями фізіології функціонування організму в похилому віці, які визначають не тільки патоморфоз захворювання, але і якісно іншу дію лікарських засобів [1]. Узагальнюючих літературних даних щодо можливих відмінностей в етіології, клінічній картині, наявності соматичної коморбідності, прогнозі Е у дорослих молодих і старших осіб (в світлі вікового патоморфозу захворювання) є недостатньо, і з багатьох позицій вони залишаються суперечливими, що і спонукало нас до проведення даного дослідження.

Метою дослідження було окреслення особливостей патоморфозу Е у хворих з початком захворювання у середньому і похилому віці (понад 45 років), порівняно із тими пацієнтами, які захворіли у 18–45 років (молодий дорослий вік) залежно від низки чинників: етіології, тривалості захворювання, прогнозу, соматичної коморбідності.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під нашим постійним тривалим спостереженням у Львівському обласному протиепілептичному центрі протягом 5–26 років (в середньому $8,5 \pm 3,0$) знаходилось 404 хворих (чоловіків і жінок по 202 відповідно) із симптоматичною (236 хворих – 58,4 %), криптогенною (130–32,2 %) та ідіопатичною (38–9,4 %) Е віком від 8 до 83 років (середній вік $36,8 \pm 8,4$). Всім пацієнтам протягом періоду спостереження неодноразово проводили стандартне комплексне обстеження: загальносоматичне, клініко-неврологічне, клініко-психопатологічне, електроенцефалографічне (ЕЕГ) та нейровізуалізаційне (КТ/МРТ). За наявності скарг і відхилень у соматичному статусі хворим додатково призначали консультації відповідних фахівців з використанням всіх необхідних додаткових методів обстеження. Усіх хворих поділили на групи згідно з віком початку Е. Пацієнтів з дебютом Е у дитячому і підлітковому віці було 183 (45,3 %), у віці 18–45 років (молодий дорослий вік) – 179 (44,3 %) та в середньому і похилому віці (понад 45 років) – 42 особи (10,4 %). Хворі двох останніх вікових періодів створили групи порівняння: у першу групу увійшли особи, які захворіли в молодому дорослому віці, другу групу склали пацієнти з початком Е у середньому і похилому віці. Статистичний аналіз проводили за допомогою програми Statistica 6.0. Для визначення ступеня та характеру зв'язку між параметрами дослідження було використано порівняльний аналіз (t-критерій Стьюдента) та кореляційний аналіз (лінійний коефіцієнт кореляції Пірсона).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік початку Е у всіх 404 хворих лонгітюдного дослідження представлено на рисунку 1.

Згідно з представленим графіком, ми не спостерігали в нашій когорті хворих очікуваного другого піку захворюваності на Е в старшому віці, наявність якого зазначена у численних дослідженнях [6, 9]. Невелике число осіб другої групи із початком епілепсії в середньому і, особливо, похилому віці, є порівняно невеликим (42–10,4 % всіх пацієнтів) і не відображає реальної вікової структури захворюваності на Е. Це пов'язано з низкою чинників. По-перше, в дослідження було включено тільки тих осіб, які знаходились під постійним наглядом в нашому центрі щонайменше 5 років, тому частина хворих була втрачена для подальшого спостереження через різні причини, які потребують окремого розгляду. По-друге, існує недооцінка можливості виникнення Е в старшому віці внаслідок вікового патоморфозу захворювання, що відбувся за останні роки в зв'язку із старінням населення. По-третє, правильна діагностика епілептичних нападів буває складною, оскільки вони можуть проходити під маскою порушень мозкового кровообігу, синкопе, деменції, транзиторної глобальної амнезії, серцево-судинних пароксизмів тощо. При раптовому порушенні свідомості у людини старшого віку з появою характерної для складного вогнищевого епілептичного нападу варіабельної симптоматики (розладів мови, "скляного" погляду, неадекватної поведінки, безцільних рухів, жестикуляції, відсутності реакції на оточуючих тощо) у медиків перш за все виникає думка про дезорієнтацію при деменції, або при транзиторній ішемічній атаці, особливо коли вимірний після нападу артеріальний тиск є підвищеним. Таких хворих лікують як "судинних" пацієнтів із призначенням всього комплексу лікарських засобів, передбачених відповідними протоколами. В тих випадках, коли лікарі все ж запідозрюють можливість виникнення епілептичного нападу і скеровують хворого на ЕЕГ, то, як правило, отримують висновок про відсутність епілептиформних порушень і повертаються до "судинного" діагнозу. Слід зазначити, що "класичні" епілептиформні паттерни, включені в Міжнародну класифікацію ЕЕГ порушень, як-от: спайки, гострі хвилі, комплекси спайк-хвиля і т. ін. реєструються на рутинній ЕЕГ в старшому віці значно рідше, ніж у молодих осіб [2].

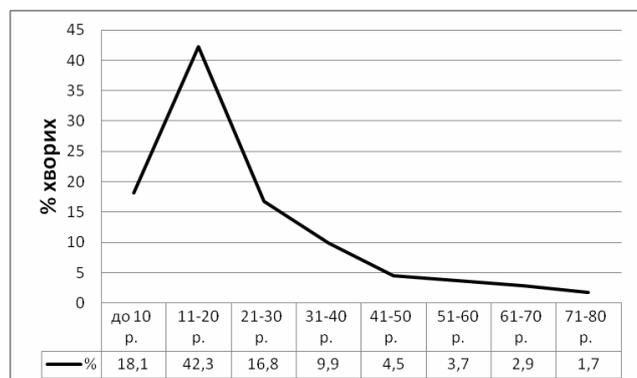


Рис. 1. Вік початку епілепсії у 404 хворих лонгітюдного дослідження.

В нашому дослідженні при повторних записах вони були виявлені тільки у 42,8 % хворих другої групи на відміну від 93,8 % – у молодших осіб першої групи.

Середня тривалість Е у осіб першої групи становила 11,3 року, в другій групі вона була меншою – 7,4 року, що пов'язано з більш пізнім початком захворювання у старших пацієнтів. На даний час померло 8 хворих у віці від 56 до 81 року (4 жінки і 4 чоловіки). Четверо осіб померли внаслідок гострої серцевої патології, двоє – при виникненні повторного інсульту та у двох осіб точної причини з'ясувати не вдалось через смерть вдома, без проведення патологоанатомічного дослідження. При ретельному опитуванні родичів померлих з'ясувалось, що в жодному випадку смерть не настала у зв'язку із епілептичним нападом або його найближчими наслідками.

Серед хворих обох груп етіологію захворювання було представлено наступним чином (табл. 1).

З представлених даних випливає, що захворюваність на ідіопатичну і криптогенну Е зменшувалась із віком, а кількість хворих із верифікованою етіологією симптоматичної Е, навпаки, починала зростати ($p < 0,01$). Загалом, для хворих першої групи були більш притаманні криптогенні форми Е ($p < 0,01$), порівняно з хворими другої групи, коли причини захворювання стають все більш очевидними. У структурі причин Е в першій групі незначно переважали над наслідками ЧМТ (15,1 %) та нейроінфекціями (8,9 %) при невеликій кількості судинних уражень головного мозку (5,0 %) і приблизно рівномірному розподілі хворих за іншими етіологічними чинниками, які не мали статистично достовірного зв'язку із віком початку захворювання. Натомість у другій групі, як причина розвитку Е, статистично достовірно ($p < 0,01$) домінувала цереброваскулярна патологія (80,9 %) у вигляді постінсультних станів і різних стадій дисциркуляторної енцефалопатії; значно менше були представлені наслідки ЧМТ (9,5 %), хвороба Альцгеймера і метаболічна енцефалопатія – по 2,4 %.

Типи нападів у пацієнтів обох груп представлено в таблиці 2.

Порівнюючи типи нападів у хворих обох груп, статистично достовірної різниці не виявлено. У більшості

пацієнтів вогнищеві напади поєднувались із вторинногенералізованими нападами, окрім чотирьох хворих першої групи з ідіопатичною Е. У двох з них діагностовано ювенільну міоклонічну Е Янца і ще у двох – Е з ізолюваними генералізованими нападами. У цих хворих клінічно виникали первинногенералізовані судомні напади, у двох хворих – в поєднанні з міоклоніями. Найстарший вік початку захворювання у осіб з ідіопатичною Е був 28 років. Слід зазначити, що наявність складних парціальних нападів у більш молодих пацієнтів була пов'язана з резистентним до лікування перебігом захворювання ($r = 0,3$, $p < 0,05$).

При порівнянні двох груп у представленні соматичної коморбідності з'ясувалось, що патологія внутрішніх органів загалом була більш притаманна хворим віком понад 45 років ($p < 0,01$). Особливо це стосувалось хвороб системи кровообігу ($p < 0,01$), в тому числі артеріальної гіпертензії ($p < 0,01$), цереброваскулярних захворювань ($p < 0,01$), що може пояснюватись вікозалежним зростанням такої патології і у загальній популяції.

У першій групі ремісія нападів настала у 62,0 %, в другій групі – у 83,3 % хворих. Загальний відсоток пацієнтів з неконтрольованими нападами серед молодих осіб складав 38,0 %, включаючи 8,4 % некомплаєнтних і псевдорезистентних хворих, у яких з різних причин не досягався прийом адекватних доз ПЕП. У пацієнтів старшої групи фармакорезистентність відмічено у вдвічі меншій частині хворих (16,7 %), а режиму лікування вони дотримувались ретельніше. Таким чином, статистично достовірно фармакорезистентність частіше виникала у хворих молодшої першої групи ($t = 2,66$, $p < 0,01$). Пацієнти обох груп у більшості випадків досягли ремісії при прийомі одного ПЕП, що ще раз підтверджує тезу про найвищу ймовірність припинення нападів, коли допомагає перший адекватно обраний лікарський засіб [6], і в таких випадках можна говорити про позитивний терапевтичний патоморфоз Е.

Резистентність до лікування в обох групах зростала із тривалістю захворювання ($r = 0,2$, $p < 0,05$ та $r = 0,5$, $p < 0,01$ відповідно) і супроводжувалась наявністю психічної несприятливої коморбідності ($r = -0,2$, $p < 0,05$ та $r = 0,3$, $p < 0,05$).

Таблиця 1. Поділ хворих першої та другої груп за етіологією епілепсії

Етіологія епілепсії	Група хворих			
	перша група (n=179)		друга група (n=42)	
	абс.	%	абс.	%
Симптоматична	104	58,1	40	95,2
Криптогенна	70	39,1	2	4,8
Ідіопатична	5	2,8	0	0
Всього	179	100	42	100

Таблиця 2. Поділ типів епілептичних нападів у хворих обох груп

Тип нападу	Група хворих			
	перша група (n=179)		друга група (n=42)	
	абс.	%	абс.	%
Простий вогнищевий	38	21,2	7	16,7
Складний вогнищевий	62	34,6	16	38,1
Вогнищевий напад із вторинною генералізацією	146	81,6	35	83,3
Первинногенералізований	4	2,2	–	–
Міоклонічний	2	1,1	–	–

У фармакорезистентних хворих обох груп переважно застосовувалась дуотерапія комбінацією двох традиційних ПЕП, або ліками старого і нового покоління.

Різниця між пацієнтами двох груп полягала в тому, що для старших осіб мав значення вік початку Е: чим пізніше починалось захворювання, тим більшим був шанс повного контролю нападів ($r=0,4$, $p<0,01$), особливо це стосувалось хворих із судинною симптоматичною Е ($r=0,5$, $p<0,01$). Безуспішність терапії частіше виникала у старших осіб при криптогенній ($r=0,5$, $p<0,01$) та посттравматичній Е ($r=0,4$, $p<0,01$), а в групі молодих хворих залежності розвитку фармакорезистентності від етіології Е виявлено не було.

ВИСНОВКИ 1. Відмічено різницю в етіологічному спектрі Е при початку захворювання у молодому і старшому віці: у молодих осіб не виявлено статистично значущого зв'язку між віком і певною етіологією симптоматичної Е, у старших осіб значно превалювала судинна етіологія Е. Частота криптогенної епілепсії значно зменшувалась з віком, ідіопатична Е не виникала у віці понад 45 років взагалі, що свідчить про вичерпаний генетичний ресурс у розвитку захворювання (вікозалежний етіологічний патоморфоз Е).

2. Серед коморбідних захворювань внутрішніх органів у більш старших пацієнтів відмічено загальнопопуляційне переважання серцево-судинної патології.

3. Більш пізній початок захворювання і, відповідно, менша його тривалість відігравали ключову роль для більш сприятливого прогнозу епілепсії у хворих середнього і похилого віку.

4. Позитивний терапевтичний вікозалежний патоморфоз епілепсії зазначений у осіб старшого віку із судинною етіологією захворювання, фармакорезистентність і негативний терапевтичний патоморфоз – у цій групі при криптогенній і посттравматичній епілепсії.

5. У молодих дорослих хворих ефективність/безуспішність лікування не залежала від етіології епілепсії, але виникала достовірно частіше, ніж у більш старших осіб. Фармакорезистентність наставала частіше при наявності в клінічній картині складних парціальних нападів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дубенко А. Е. Эпилепсия у лиц пожилого возраста: особенности клиники, диагностики и терапии / А. Е. Дубенко // *НейроNews*. – 2010. – № 2(1). – С. 22–29.
2. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин : руководство для врачей / В. А. Карлов. – М. : ОАО "Издательство Медицина, 2010. – 720 с.
3. Москаленко В. Ф. Постаріння як глобальна проблема сучасності / В. Ф. Москаленко, Т. С. Грузева // *Східноєвропейський журнал громадського здоров'я*. – 2008. – № 3. – С. 83–91.
4. Найштетік В. Я. Економічні проблеми і концепція розвитку охорони здоров'я в Україні / В. Я. Найштетік. — Донецьк : Видавець О. Ю. Заславський, 2009. — 160 с.
5. Baram T. Z. The brain, seizures and epilepsy throughout life: understanding a moving target / T. Z. Baram // *Epilepsy Currents*. – 2012. – Vol. 12. – №. 4. – P. 7–12.
6. Brodie M. J. Outcomes in elderly patients with newly diagnosed and treated epilepsy / M. J. Brodie, L. J. Stephen // *Int Rev Neurobiol*. – 2007. – Vol. 81. – P. 253–263.
7. Jetter G. M. Epilepsy in the elderly / G. M. Jetter, J. E. Cavazos // *Semin Neurol*. – 2008. – Vol. 28(3). – P. 336–341.
8. Seizures in the elderly: Impact on mental status, mood and sleep / S. R. Haut [et al.] // *Epilepsy Behav*. – 2009. – Vol. 14(3). – P. 540–544.
9. Verellen R. M. Pathophysiological considerations of seizures, epilepsy, and status epilepticus in the elderly / R. M. Verellen, J. E. Cavazos // *Aging and Disease*. – 2011. – Vol. 2. – № 4. – P. 278–285.
10. Waterhouse E. Seizures in the elderly: Nuances in presentation and treatment / E. Waterhouse, A. Town // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 72. – Suppl.3. – P. S26–S37.
11. Werhahn K. J. Epilepsy in the Elderly / K. J. Werhahn // *Dtsch Arztebl Int*. – 2009. – Vol. 106(9). – P. 135–142.

Отримано 02.09.13

ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ РІЗНИХ ПІДТИПАХ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ

ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ РІЗНИХ ПІДТИПАХ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ – Вивчено вміст основних субпопуляцій Т-лімфоцитів при різних підтипах ішемічного інсульту (ІІ) в гострому періоді. Достовірно нижчі значення CD³⁺ та CD⁴⁺-лімфоцитів виявлено у хворих з атеротромботичним інсультом, порівняно з іншими підтипами ІІ, CD⁸⁺ та CD¹⁶⁺-лімфоцитів при атеротромботичному та кардіоемболічному ІІ.

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПАХ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ – Изучено уровень основных субпопуляций Т-лимфоцитов при разных подтипах ишемического инсульта (ИИ) в остром периоде. Достоверно ниже значения CD³⁺ и CD⁴⁺-лимфоцитов наблюдались у пациентов с атеротромботическим инсультом, в сравнении с другими подтипами ИИ, CD⁸⁺ и CD¹⁶⁺-лимфоцитов при атеротромботическом и кардиоэмболическом ИИ.

FEATURES OF CELL IMMUNITY AT DIFFERENT SUBTYPES OF ISCHEMIC STROKE IN ACUTE PERIOD – The content of basic subpopulations of T-lymphocytes at different subtypes of ischemic stroke (IS) in the acute period was studied. Significantly lower values of CD³⁺ and CD⁴⁺-lymphocytes were found out in patients with atherothrombotic stroke compared with other subtypes of IS, CD⁸⁺ and CD¹⁶⁺-lymphocytes in atherothrombotic and cardioembolic IS.

Ключові слова: підтипи ішемічного інсульту, гострий період, Т-лімфоцити.

Ключевые слова: подтипы ишемического инсульта, острый период, Т-лимфоциты.

Key words: subtypes of ischemic stroke, acute period, T-lymphocytes.

ВСТУП У даний час не викликає сумнівів, що поряд з іншими факторами, в патогенезі ішемічного інсульту (ІІ) важлива роль належить імунологічним механізмам [2]. Структурно-функціональні зміни при інсульті запускають як місцеву, так і системну запальну відповідь через порушення гематоенцефалічного бар'єра [3]. Центральні пошкодження регуляції клітинної та гуморальної ланки імунітету призводять до гіперактивації або депресії імунної відповіді [1]. Більшість авторів виявила у гострому періоді асоціацію ІІ з пригніченням Т-клітинної ланки імунної системи (зменшення числа Т-лімфоцитів, Т-хелперів, цитотоксичних Т-лімфоцитів) [5, 12] і зниженням активності NK-клітин [4]. Дослідження останніх років на моделях гризунів показали, що Т-клітини накопичуються в зоні ішемії вже протягом перших 24 год після осередкової церебральної ішемії-реперфузії і впливають на розвиток запалення у тканинах і їх пошкодження [15]. В останні роки багато зусиль було віддано ролі специфічних Т-підтипів клітин при ІІ. Результати досліджень свідчать про зміни клітинного імунітету при ІІ у гострому періоді залежно від тяжкості захворювання та віку хворих. Зокрема, встановлено, що ступінь імунологічних порушень корелює з тяжкістю перебігу інсульту і прогнозом захворювання [10]. Для тяжчого перебігу і несприятливого наслідку інсульту характерне

більш виражене зменшення числа Т-лімфоцитів, Т-хелперів, підвищення рівнів ІgА і циркулюючих імунних комплексів. Хоча протизапальні підходи у лікуванні ІІ виявилися успішними в моделях на тваринах [9, 14], проте спроби перенести їх у клінічне застосування не увінчалися успіхом [7], можливо, через неоднорідність механізмів постішемічного запалення мозку. В даний час ІІ з позицій патогенезу розглядають як гетерогенний механізм і тому особливості імунної відповіді при різних типах мозкового інфаркту потребують уточнення.

Метою роботи стало дослідити особливості змін клітинного імунітету при різних підтипах ІІ у гострому періоді.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Було обстежено 86 хворих з різними підтипами ІІ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в інсультному відділенні Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні. Тип ІІ встановлено відповідно до критеріїв TOAST. Гемодинамічний ішемічний інсульт (ГДІ) діагностовано у 24 (27,9 %) обстежуваних пацієнтів, атеротромботичний (АТІ) – у 19 (22,1 %), кардіоемболічний (КЕІ) – у 23 (26,4 %) та лакунарний (ЛІ) – у 20 (22,2 %) хворих. ІІ в каротидному басейні спостерігали – у 68 (79,1 %), у вертебробазиллярному – в 18 (20,9 %) пацієнтів. Вік хворих склав від 45 до 75 років (у середньому (59,4±3,7) р.): від 45 до 60 років – 41 (47,7 %), старше 60 років – 45 (52,3 %) пацієнтів. Середній вік хворих з ГДІ становив (60,0±2,4) р., з АТІ – (67,1±1,9) р., з КЕІ – (63,8±3,7) р. та з ЛІ – (61,1±2,8) р. Частка чоловіків була 48 (55,8 %), жінок – 38 (44,2 %).

До обстеження було включено хворих, яких госпіталізовано у перші 24 год від початку мозкового інфаркту. Критеріями виключення були: наявність повторних ІІ та порушення свідомості глибше за сопор (за шкалою Глазго менше 9–10 балів) та пацієнти з поліорганою недостатністю (серцево-легеневою декомпенсацією, хронічною нирковою патологією). Діагноз мозкового інфаркту верифікували за допомогою спіральної комп'ютерної томографії (Astelon 4, Toshiba). Тяжкість стану хворих та ступінь неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою NIHSS на 1-шу добу інсульту. Відповідно до шкали NIHSS легкий ІІ діагностовано у 25 (29,1 %) хворих, середнього ступеня тяжкості – у 37 (43,0 %), тяжкий – у 16 (18,6 %) та дуже тяжкий – у 8 (9,3 %).

Для оцінки стану клітинного імунітету визначали вміст лейкоцитів, лімфоцитів, основних субпопуляцій лімфоцитів: зрілих Т-лімфоцитів (CD³⁺), Т-хелперів (CD⁴⁺), цитотоксичних лімфоцитів (CD⁸⁺), натуральних кілерів – NK-клітин (CD¹⁶⁺) та В-клітин (CD²²⁺) за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів відповідних типів лімфоцитів (фірма “Гранум”, Україна).

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою пакета статистичного аналізу “ІВМ

SPSS Statistics 21st. Визначали середнє значення (M), та стандартну помилку (m). Порівняння вибірок здійснено із застосуванням критерію Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Виявлено, що гострий ІІ перебігає на фоні ряду імунних порушень. У всіх обстежуваних хворих спостерігали лейкоцитоз та відносну лімфопенію. Відмічено пригнічення Т-клітинної ланки імунітету (табл. 1). Достовірно ($p < 0,05$) зменшувався по відношенню до контролю рівень зрілих Т-лімфоцитів (CD^{3+}). Одночасно у гострому періоді ІІ достовірно знижувалася кількість імунорегуляторних субпопуляцій лімфоцитів: Т-хелперів (CD^{4+}) і цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD^{8+}) ($p < 0,05$). Відмічено достовірне ($p < 0,05$) підвищення співвідношення між вмістом CD^{4+} та CD^{8+} -лімфоцитів, що вказувало на більш значне зниження кількості цитотоксичних клітин. Спостерігали достовірно нижчий рівень НК-клітин по відношенню до КГ. Вміст В-лімфоцитів достовірно ($p < 0,05$) зростав у гострому періоді церебральної ішемії.

Отже, отримані дані свідчили про Т-клітинний імунodefіцит, пов'язаний з імунним постішемічним запаленням нейрональних і гліальних структур мозку при церебральній ішемії. Ці результати підтвердили дані інших досліджень, що вказували на зменшення кількості Т-лімфоцитів зі змінами їх субпопуляційного складу і порушенням активності НК-клітин при ІІ [12]. Такі зміни можуть бути пояснені виникаючим при ІІ тяжким стресом всього організму, та імунної системи зокрема. Це призводить до перерозподілу і фіксації лімфоцитів у лімфоїдних органах, затримкою виходу попередників з кісткового мозку. Зменшення кількості Т-лімфоцитів, їх основних субпопуляцій, НК-клітин в периферійній крові може виникати і як результат міграції цих клітин через пошкоджений гематоенцефалічний бар'єр у вогнище ішемії у центральній нервовій системі для участі в локальній імунній відповіді.

Проаналізовано вміст основних субпопуляцій Т-лімфоцитів при різних патогенетичних підтипах ІІ (табл. 2).

Виявлено, що при всіх підтипах ІІ по відношенню до КГ достовірно ($p < 0,05$) зростав лейкоцитоз. Найнижча кількість лімфоцитів була при КЕІ, ГДІ, дещо більша при АТІ та ЛІ. При всіх підтипах ІІ вміст лімфоцитів був достовірно ($p < 0,05$) нижчим, ніж у групі контролю.

Кількість зрілих лімфоцитів також односпрямовано змінювалася при різних підтипах ІІ у бік їх зниження і була достовірно ($p < 0,05$) нижчою, ніж у КГ. Найбільше знижувався вміст CD^{3+} -клітин при АТІ. Достовірно ($p < 0,05$) вищий, ніж при АТІ, рівень цих лімфоцитів діагностовано у хворих з ЛІ, ГДІ та КЕІ. Так само виявлено, що при всіх підтипах мозкового інфаркту достовірно нижчим, ніж у КГ, був вміст Т-хелперів (CD^{4+} -клітин). Найнижчі значення також відмічали в пацієнтів з АТІ порівняно із пацієнтами з іншими підтипами ІІ (достовірно нижчі, ніж при ГДІ, ЛІ та КЕІ). Одночасно серед пацієнтів з АТІ у групі хворих з пневмонією (4 пацієнти) вміст CD^{4+} -лімфоцитів був найнижчим і становив ($24,56 \pm 0,42$) %. Попередньо було продемонстровано, що CD^{4+} є однією з основних причин запалення мозку при транзиторній оклюзії СМА. Дослідження з використанням прижиттєвої відеомікроскопії засвідчили, що CD^{4+} та CD^{8+} Т-лімфоцити мають значний вплив на зниження мозкового ішемічно-реперфузійного індукування лейкоцитів і адгезію тромбоцитів у мікроциркуляторному руслі після впливу фокальної церебральної ішемії-реперфузії [15]. Також було показано, що CD^{4+} -лімфоцити роблять значний внесок у запальні та тромбогенні реакції при інфаркті головного мозку і неврологічні розлади, пов'язані з експериментальним інсультом. Неоднозначні дані відмічено щодо того, як різні підтипи CD^{4+} -лімфоцитів впливають на патогенез ІІ. Зокрема, встановлено,

Таблиця 1. Вміст основних субпопуляцій лімфоцитів у гострому періоді ІІ (M \pm m)

Показник	КГ (n=26)	Хворі з ІІ (n=86)
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	6,22 \pm 0,21	8,12 \pm 0,18*
Лімфоцити, %	30,41 \pm 0,77	23,41 \pm 0,65*
CD^{3+} -лімфоцити, %	57,29 \pm 1,02	38,21 \pm 0,56*
CD^{4+} -лімфоцити, %	32,27 \pm 0,65	27,77 \pm 0,31*
CD^{8+} -лімфоцити, %	19,52 \pm 0,44	10,70 \pm 0,25*
CD^{4+}/CD^{8+}	1,65 \pm 0,19	2,62 \pm 0,05*
CD^{16+} -лімфоцити, %	19,10 \pm 1,95	8,19 \pm 0,20*
CD^{22+} -лімфоцити, %	19,7 \pm 0,35	24,30 \pm 0,29*

Примітка. * – показники достовірні по відношенню до показників КГ ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Показники клітинного імунітету при різних підтипах ІІ (M \pm m)

Показник	Підтип ІІ			
	КЕІ (n=23)	АТІ (n=19)	ГДІ (n=24)	ЛІ (n=20)
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	9,72 \pm 0,42	8,2 \pm 0,37	10,02 \pm 0,49	7,11 \pm 0,28
Лімфоцити, %	19,51 \pm 0,35	23,03 \pm 0,62	20,12 \pm 0,27	26,34 \pm 0,31
CD^{3+} -лімфоцити, %	38,50 \pm 1,10	36,00 \pm 1,28	39,27 \pm 1,16	41,00 \pm 0,84
CD^{4+} -лімфоцити, %	27,90 \pm 0,52	25,55 \pm 0,86	28,09 \pm 0,75	29,02 \pm 0,43
CD^{8+} -лімфоцити, %	10,66 \pm 0,40	9,55 \pm 0,39	11,01 \pm 0,46	12,12 \pm 0,58
CD^{4+}/CD^{8+}	2,51 \pm 0,09	2,75 \pm 0,10	2,71 \pm 0,11	2,44 \pm 0,06
CD^{16+} -лімфоцити, %	7,91 \pm 0,31	7,90 \pm 0,30	8,07 \pm 0,35	9,22 \pm 0,50
CD^{22+} -лімфоцити, %	24,89 \pm 0,53	24,50 \pm 0,54	24,81 \pm 0,29	22,48 \pm 0,38

що CD⁴⁺ TH1-клітини посилюють місцеві запальні зміни у вогнищі ішемії шляхом посиленого випуску прозапальних цитокінів, включаючи ІЛ-2, ІЛ-12, ІFN- γ і TNF- α , тоді як CD⁴⁺ TH2-клітини мають захисну роль через виділення протизапальних цитокінів, таких, як ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10 та ІЛ-13 [6].

Найнижчий вміст CD⁸⁺-лімфоцитів виявлено у хворих з АТІ та КЕІ (достовірно нижчий, ніж при ГДІ та ЛІ). CD⁸⁺ Т-лімфоцити вважають ключовими ефektorними клітинами в адаптивній імунній реакції. При гострому мозковому інфаркті цитотоксична функція CD⁸⁺ Т-лімфоцитів пригнічується. Це може бути одним з чинників підвищеної частоти інфекційних ускладнень при ІІ та зниженням нейропротективних механізмів у мозку [8]. У результаті погіршується прогноз для виходу з інсульту. Цитотоксичний механізм CD⁸⁺-клітин працює в основному через шлях дегрануляції, що заключається у виділенні клітиною після активації цитотоксину, який містить перфорин і різні гранзими, що призводить до прямого паралічу клітини-мішені або апоптозу. Також апоптоз клітини-мішені індукується шляхом вироблення і вивільнення цитокінів, таких, як інтерферон- γ та TNF- α [11].

Одночасно при АТІ та КЕІ відмічалися достовірно ($p < 0,05$) нижчі значення NK-клітин. Зменшення кількості CD¹⁶⁺-лімфоцитів також призводить до зниження синтезу перфорину, що на відміну від інших клітин, відбувається без попередньої активації NK-клітин, і до зменшення їх цитотоксичності [13] для знешкодження некротичних та апоптичних клітин-мішеней в зоні запалення.

Не відмічено значущої достовірної відмінності між вмістом В-лімфоцитів при АТІ, КЕІ та ГДІ. Достовірно ($p < 0,05$) нижчі, ніж при всіх інших підтипах ІІ, значення CD²²⁺-лімфоцитів виявлено у хворих з ЛІ.

Таким чином, при АТІ спостерігали найвираженіший гострий Т-клітинний імунодефіцит, що супроводжувався зниженням кількості CD³⁺, CD⁴⁺, CD⁸⁺-лімфоцитів та NK-клітин. Це свідчить про вираження імунного запалення у ділянці ішемії, яке поряд з іншими відстроченими механізмами бере активну участь у доформуванні інфаркту й зумовлює дифузну дегенерацію речовини мозку. Виявлені імунологічні зміни при даному типі мозкового інфаркту можуть сприяти збільшенню ішемічного вогнища, гіршому регресу неврологічної симптоматики та підвищеній сприйнятливості до інфекцій. Раніше ми показали найбільше зростання вмісту прозапальних цитокінів саме при АТІ. Тому, на наш погляд, активація запального ішемічного каскаду у вогнищі некрозу при АТІ та зниження вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів закономірно найбільш виражені саме при цьому підтипі ІІ.

ВИСНОВКИ 1. У гострому періоді різних підтипів ІІ виявлено пригнічення Т-клітинної ланки імунітету, що проявлялося у достовірному зниженні кількості імунорегуляторних субпопуляцій лімфоцитів: Т-хелперів, цитотоксичних Т-лімфоцитів, NK-клітин та підвищення співвідношення між вмістом CD⁴⁺ та CD⁸⁺-лімфоцитів.

2. Достовірно нижчі значення CD³⁺ та CD⁴⁺-лімфоцитів виявлено у хворих з АТІ, порівняно з іншими

підтипами ІІ, CD⁸⁺ та CD¹⁶⁺-лімфоцитів при АТІ та КЕІ, що свідчить про найбільше вираження імунного запалення при цих підтипах мозкового інфаркту.

3. Найбільше пригнічення Т-клітинної ланки імунітету може впливати на зниження процесів відновлення неврологічного дефіциту та підвищення сприйнятливості до інфекцій у пацієнтів з АТІ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Герасимова М. М. Клинико-иммунологические аспекты церебрального инсульта / М. М. Герасимова, С. Л. Медведева // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова (приложение "Инсульт"). — 2003. — № 9. — С. 134.
2. Жданов Г. Н. Роль интерлейкина 1- α в патогенезе острого периода ишемического инсульта / Г. Н. Жданов, М. М. Герасимова // Неврологический вестник. — 2005. — Т. XXXVII, вып. 1–2. — С. 18–21.
3. Сайко В. В. Клинико-морфологические исследования пневмоний у остром периоде фатального церебрального ишемического инсульта / В. В. Сайко, О. В. Сайко // Международный неврологический журнал. — 2012. — № 7 (53).
4. Сравнительное изучение иммунокорректирующего действия нейропептидных препаратов при острой экспериментальной цереброваскулярной патологии / А. Е. Кульчиков, О. С. Моложаева, О. В. Скачкова [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8, № 3. — С. 38–43.
5. Analysis of lymphocyte subsets in patients with stroke and their influence on infections after stroke / A. Vogelgesang, U. Grunwald, S. Lanrgren [et al.] // Stroke. — 2008. — Vol. 39. — P. 237–241.
6. Arumugam, T. V. Stroke and T-cells Neuromolecular / T. V. Arumugam, D. N. Granger, M. P. Mattson // Med. — 2005. — Vol. 7. — P. 229–242.
7. Becker K. J. Anti-leukocyte antibodies: LeukArrest (Hu23F2G) and Enlimomab (R6.5) in acute stroke / K. J. Becker // Curr. Med. Res. Opin. — 2002. — Vol. 18, Suppl. 2. — P. 18–22.
8. Cytotoxic function of CD8+ T lymphocytes isolated from patients with acute severe cerebral infarction: an assessment of stroke-induced immunosuppression / G. Li, X. Wang, L. H. Huang [et al.] // BMC Immunol. — 2013. — Jan 3. — Vol. 14. — P. 1.
9. Effects of a selective CD11b/CD18 antagonist and recombinant human tissue plasminogen activator treatment alone and in combination in a rat embolic model of stroke / L. Zhang, Z. Zhang G., R. L. Zhang [et al.] // Stroke. — 2003. Vol. 34. — P. 1790–1795.
10. Harms and benefits of lymphocyte subpopulations in patients with acute stroke. / X. Urra, A. Cervera, N. Villamor [et al.] // Neuroscience. — 2009. — Vol. 158, № 3. — P. 1174–1183.
11. Herrmann M. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: a comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein / M. Herrmann, P. Vos, M. T. Wunderlich // Stroke. — 2000. — Vol. 31. — P. 2670–2677.
12. Immune activation in the peripheral blood of patients with acute ischemic stroke / J. Yan, J. M. Greer, K. Etherington [et al.] // J Neuroimmunol. — 2009, Jan. 3. — Vol. 206(1-2). — P. 112–117.
13. Impaired function of innate T lymphocytes and NK cells in the acute phase of ischemic stroke. / A. Peterfalvi, T. Molnar, M. Banati [et al.] // Cerebrovasc Dis. — 2009. — Vol. 28(5). — P. 490–498.
14. T cells contribute to stroke-induced lymphopenia in rats / L. Gu, X. Xiong, D. Wei [et al.] // PLoS One. — 2013. — Vol. 8(3). — P. 559–602.
15. Role of T-lymphocytes and interferon- γ in ischemic stroke / G. Yilmaz, T. V. Arumugam, K. Y. Stokes, D. N. Granger // Circulation. — 2006. — Vol. 113. — P. 2105–2112.

Отримано 14.10.13

МАЛОІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ В ПУЛЬМОНОЛОГІЇ

МАЛОІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ В ПУЛЬМОНОЛОГІЇ – У статті викладено аналіз сучасної інфузійної терапії в лікуванні пульмонологічних хворих. Наголошено, що при виборі інфузійного середовища необхідно орієнтуватися на профіль безпечності та ефективності даного препарату. За останні роки значно розширився асортимент інфузійних засобів для корекції гемодинамічних порушень, мікроциркуляції та дезінтоксикаційної терапії. Все це свідчить про значний економічний ефект із застосуванням раціональної інфузійної терапії у лікуванні гострих та хронічних захворювань органів дихання. Застосування інфузійних препаратів дозволяє суттєво зменшити тривалість лікування та ризик виникнення нових захворювань, запобігти загостренню хронічних хвороб і тим самим підвищити працездатність людини.

МАЛОИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ – В статье изложен анализ современной инфузионной терапии в лечении пульмонологических больных. Отмечено, что при выборе инфузионной среды необходимо ориентироваться на профиль безопасности и эффективности данного препарата. За последние годы значительно расширился ассортимент инфузионных средств для коррекции гемодинамических нарушений, микроциркуляции и дезинтоксикационной терапии. Все это свидетельствует о значительном экономическом эффекте в результате применения рациональной инфузионной терапии в лечении острых и хронических заболеваний органов дыхания. Применение инфузионных препаратов позволяет существенно уменьшить длительность лечения и риск возникновения новых заболеваний, предотвратить обострения хронических болезней и тем самым повысить работоспособность человека.

INFUSION THERAPY IN PULMONOLOGY – The analysis of the current infusion therapy in the treatment of pulmonary patients was presented in the article. It was emphasized that choosing infusion substance the safety and efficacy profile of the drug should be observed. In recent years it was recorded the significant rise of infusion drugs range for the correction of hemodynamic disorders of microcirculation and detoxification therapy. All this present evidence of significant economic effect using rational fluid therapy in the treatment of acute and chronic respiratory diseases. The use of infusion drugs can significantly reduce the duration of treatment and the risk of new rise diseases, prevent exacerbation of chronic diseases and thereby improve human working capacity.

Ключові слова: малоінфузійна терапія, захворювання легень, мікроциркуляція.

Ключевые слова: малоинфузионная терапия, заболевания легких, микроциркуляция.

Key words: infusion therapy, lung disease, microcirculation.

Сьогодні важко знайти клініциста, який би не використовував у своїй роботі інфузійну терапію. Але, незважаючи на ефективну роль інфузійної терапії в комплексному лікуванні пацієнтів із різними патологічними станами, основні підходи та принципи до неінтенсивної інфузійної терапії продовжують ще формуватися.

Ці принципи та підходи в більшості випадків однакові у лікарів різних спеціальностей. Не може бути принципово різною дезінтоксикаційна інфузійна терапія у хворих на госпітальну пневмонію, негоспітальну пневмонію чи хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) [16].

Рівень споживання інфузійних ліків є достатньо універсальним індикатором рівня розвитку всієї системи надання медичної допомоги населенню.

Велике значення приділяють інфузійній терапії лікарі внутрішньої медицини — спеціалісти терапевтичних спеціальностей, зокрема пульмонологи [17, 18, 22, 28, 31, 32]. Для них інфузійна терапія це, насамперед, потужний засіб для ліквідації інтоксикаційного синдрому, який має місце при гострих захворюваннях та загостренні хронічних недуг [8, 23, 24, 30].

Крім використання інфузійної терапії, як основного компонента дезінтоксикаційної терапії, неінтенсивна інфузійна терапія має значення в поліпшенні реологічних властивостей крові та покращанні мікроциркуляції та перфузії тканин, відновленні електролітного, осмотичного та кислотно-лужного балансу, ліквідації порушень обміну речовин та покращання доставки медикаментів до «місця призначення».

Особливе значення має 100 % біодоступність активного фармакологічного інгредієнта при його внутрішньовенному введенні.

Кінцевою метою лікування пацієнтів з гострим чи хронічним захворюванням є відновлення збалансованого стану внутрішнього середовища організму, в досягненні якої провідна роль відводиться неінтенсивній інфузійній терапії.

Для нормалізації гомеостазу необхідний системний багатовекторний вплив на організм, який найбільш адекватно може бути реалізований за допомогою інфузійної терапії.

При цьому необхідно вважати, що основним принципом при виборі препарату для пацієнтів із соматичним захворюванням є принцип малооб'ємної інфузійної терапії. Неінтенсивна інфузійна терапія — це малооб'ємна інфузійна терапія, лікувальний ефект якої базується перш за все на спрямуванні ендогенної рідини з тканин в судинне русло.

Неінтенсивна інфузійна терапія — ефективний інструмент в руках клініциста, що дозволяє своєчасно корегувати системні порушення при різних захворюваннях. Сьогодні лікарі мають достатньо широкий спектр препаратів для інфузійної терапії, які мають відповідний склад та механізм дії. Це зумовлює доцільність їх використання з врахуванням клініко-патогенетичних синдромів у кожного конкретного пацієнта.

Про актуальність проблеми свідчить проведення нещодавно чергового Міжнародного наукового симпозиуму, присвяченого неінтенсивній інфузійній терапії у фтизіопульмонології та інших галузях медицини, де було відзначено:

- Загальновідомо, що інфузійна терапія відіграє вирішальну роль у лікуванні хворих при гострих та невідкладних станах у клініках хірургічного та терапевтичного профілю. Але частіше виникають ситуації, коли лікар повинен відкоригувати наявні у хворого некритичні порушення. В цих випадках – головне –

не кількість, а якість (специфічні ефекти) розчинів. Таке лікування є «неінтенсивною» інфузійною терапією.

- За допомогою неінтенсивної інфузійної терапії можливо вирішити наступні клінічні завдання: ліквідація порушень обміну речовин, поліпшення реологічних властивостей крові, покращення мікроциркуляції та перфузії тканин, корегування гемостатичного потенціалу крові, відновлення електролітного, осмотичного та кислотно-лужного балансу, дезінтоксикація, покращення доставки ліків до патологічного вогнища, лікування больового синдрому та гіпертермії.

- Володіти методикою неінтенсивної інфузійної терапії повинен кожен лікар внутрішньої медицини – терапевт, невролог, кардіолог, пульмонолог, ендокринолог [13].

Зокрема, в проєкті клінічних настанов щодо лікування негоспітальної пневмонії рекомендують хворим з гіповолемією та дегідратацією на початку терапії вживати велику кількість рідини як ентеральним шляхом, так і при проведенні інфузійної терапії з використанням збалансованих електролітних розчинів [18]. Разом з тим, слід пам'ятати, що інтенсивне наводнення організму може призводити до збільшення в легенях вмісту позасудинної рідини, що супроводжується потовщенням альвеоло-капілярної мембрани та розвитком субклінічного та клінічного набряку легень. [2, 23]. Тому у хворих з негоспітальною пневмонією, що розвинулась на фоні грипу, в умовах стаціонару регідратацію проводять в поєднанні з оксигенотерапією. В подальшому при проведенні інфузійної терапії слід притримуватись рестриктивної стратегії, а регідратацію краще проводити ентерально [2].

У дослідженні Н. В. Чаплинської у значній кількості хворих виявлено наявність ендогенної інтоксикації на фоні низької імунологічної реактивності організму. В комплекс лікування хворих на негоспітальну пневмонію III групи поряд із традиційною антибіотикотерапією включено препарати кверцетину: "Корвітин" у дозі 0,5 г у 100 мл 0,9 % розчину NaCl внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом 3 днів із подальшим пероральним прийомом квертину по 40 мг 3 рази на добу. Таке поєднання медикаментозних середників забезпечувало більш суттєве зниження рівня ендогенної інтоксикації, зростання імунореактивності організму, сприяло скороченню терміну лікування [20].

Доведено позитивний вплив у разі включення до складу базової терапії інфузій аргініну гідрохлориду і досягнуто нормалізацію значень показників антиоксидантного захисту (глутатіонредуктази) у хворих з ускладненою позагоспітальною пневмонією та зниження рівнів показників прооксидантної системи (дієнових кон'югатів, активних продуктів тіобарбітурової кислоти) [19].

При вивченні клінічної ефективності застосування реосорбілакту протягом 5 днів у комплексному лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію III клінічної групи встановлено більш швидше усунення інтоксикаційного, антепневротичного та респіраторного синдромів у пацієнтів [10].

Рекомендується застосування реосорбілакту у хворих на ХОЗЛ з вираженою легеневою недостатністю внаслідок позитивного впливу на функцію зовнішньо-

го дихання, збільшення оксигенації крові, зменшення гіперкапнії [12].

Заслуговує на увагу вивчення патогенезу метаболічного ацидозу з пропозицією в плані корекції препаратів, що містять органічні аніони у високій концентрації (більше 300 ммоль/л). Найбільш ефективними і безпечними серед них є комплексні інфузійні розчини, що містять лактат (реосорбілакт, сорбілакт) та натрію ацетат (ксилат, глюксил). Так, у хворих на пневмонію вже після другої інфузії реосорбілакту відбувається корекція як метаболічного, так і респіраторного ацидозу [6, 28].

Показано, що реополіглокін при інфузії в дозі 200 мл спричиняє виражену гемодилуційну дію у хворих з хронічним легеневою серцем. Разом з цим, препарат достовірно підвищує в'язкість плазми і не має суттєвого впливу на агрегацію та деформованість еритроцитів, агрегаційну здатність тромбоцитів. Враховуючи, що реологічний ефект реополіглокіну зумовлений переважно його гемодилуційною властивістю, застосування препарату є доцільним перш за все при гіповолемії. Реологічний ефект реосорбілакту включає гемодилуційну дію та зменшення в'язкості плазми. Поряд з цим, препарат зменшує агрегаційну здатність тромбоцитів і тому може бути застосованим не тільки з метою покращення реологічних властивостей крові, але й для профілактики мікротромбоутворення [3, 4].

При хронічних обструктивних захворюваннях легень з функціональними показниками зниженої гормональної активності щитоподібної залози в динаміці патогенетичного лікування пентоксифіліном (латреном) встановлюється рівновага тиреоїдного гомеостазу, в основному за рахунок відновлення тиреотропної функції гіпофіза, зростання вмісту вільного тироксину, зниження периферійної конверсії вільних тиреоїдних гормонів у хворих похилого та старечого віку [15]. Призначення латрену достовірно підвищує стан мікроциркуляції після першої інфузії. Вплив препарату спрямований на активні механізми регуляції мікроциркуляції з переважанням впливу на ендотеліальний компонент. Ендотеліопротективний ефект, що реалізується підвищенням резерву капілярного кровотоку, починає проявлятися на 6–7 добу від початку інфузій [3].

У дослідженні А. І. Ячник продемонстровано ефективність інфузій L-аргініну (тивортину) для корекції таких системних проявів ХОЗЛ, як слабкість скелетної мускулатури, кахексія, ризик розвитку серцево-судинних захворювань, метаболічні порушення, остеопороз та анемія внаслідок впливу на синтез та обмін оксиду азоту в організмі [21].

При аналізі показників гемоконцентрації залежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ встановлено прогресивне підвищення гематокриту внаслідок компенсаторного еритроцитозу у відповідь на гіпоксемію. Препарат "Ксилат" при одноразовій інфузії зумовлює зменшення гематокриту, при цьому гемодилуційний ефект зростає при курсовому (7-денному) його застосуванні. В процесі терапії ксилатом спостерігалась позитивна динаміка стану дифузійної функції легень, що автори зумовлюють реологічним ефектом препарату та покращенням легеневої мікроциркуляції [20].

Таким чином, основним принципом при виборі препарату для інфузійної терапії у хворих з проявом ен-

дотоксикозу на фоні хронічного соматичного захворювання є принцип малооб'ємної інфузійної терапії, тобто терапії, заснованої перш за все на перерозподілі ендогенної рідини без введення значної кількості екзогенних розчинів. Принцип дії малооб'ємної інфузійної терапії може бути продемонстрований на прикладі реосорбілакту:

1. Завдяки гіперосмолярності реосорбілакт викликає потрапляння рідини з міжклітинного простору в судинне русло, що сприяє посиленню мікроциркуляції і перфузії тканин.

2. Переміщення рідини з міжклітинного в судинний простір призводить до збільшення об'єму циркулюючої крові за рахунок збільшення об'єму плазми.

3. Корегує метаболічний ацидоз.

4. Нормалізує водно-електролітні порушення.

5. Знижує відносну в'язкість крові.

6. Сприяє дезагрегації еритроцитів та тромбоцитів.

Використання препаратів малооб'ємної інфузійної терапії дозволяє ліквідувати прояви ендотоксикозу без введення значних доз препарату і тривалих інфузій, що дуже важливо при лікуванні хворих із супутніми хронічними захворюваннями серцево-судинної, сечовивідної систем і шлунково-кишкового тракту [11].

Вже близько 20 років активно вивчаються перспективи клінічного застосування групи комплексних гіперосмолярних інфузійних препаратів на основі багатомолекулярних спиртів, електролітів та органічних іонів, які було розроблено в кінці 90-х років в Інституті патології крові і трансфузійної медицини АМН України. Можна зробити висновок, що малоінфузійна терапія при запальних захворюваннях легень є ефективним методом у комплексному лікуванні хворих, спрямованому на покращення мікроциркуляції і реологічних властивостей крові, дезінтоксикацію, нормалізацію кислотно-основного і газового складу крові [11].

При формуванні концептуальних підвалин методичного забезпечення принципу індивідуалізованої інфузійної терапії, очевидно, слід виходити перш за все з розуміння фазного характеру всіх без винятку реакцій організму на парентерально введений розчин. Саме тому принципово важливим є проведення діагностичних проб на індивідуальну чутливість (медикаментозну толерантність) на різних етапах зазначеної медичної технології, а саме: перед проведенням інфузії, наприклад в реакціях *in vitro*, а також під час і після її завершення. З точки зору вимог клініко-діагностичної інформативності, перспективними, на погляд авторів, є тести на резистентність клітинних мембран з позицій системного характеру участі їх у реалізації реакцій високоорганізованого багатоклітинного організму на пошкодження як таке [1].

Велике значення надається аналізу неспецифічних та специфічних ускладнень інфузійної терапії та їх профілактики [9, 14].

Все це свідчить про значний економічний ефект із застосуванням раціональної інфузійної терапії у лікуванні гострих та хронічних захворювань органів дихання [8, 25, 27, 32]. Застосування інфузійних препаратів дозволяє суттєво зменшити тривалість лікування та ризик виникнення нових захворювань, запобігти загостренню хронічних хвороб і тим самим підвищити працездатність людини [24, 26, 29, 30].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бігуняк В. В. Принципові засади системного забезпечення індивідуалізації інфузійної терапії / В. В. Бігуняк, В. В. Дем'яненко, О. Я. Бадюк // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1–2 (22). – С. 14–16.
2. Воротынцев С. И. Инфузионная терапия и управление водно-электролитным балансом при тяжелой негоспитальной пневмонии у взрослых / С. И. Воротынцев // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2012. – № 3(27). – С. 181–182.
3. Гаврисюк В. К. Влияние реосорбилакта и реополиглюкина на состояние гемоконцентрации, вязкости крови и агрегационной способности тромбоцитов у больных с хроническим легочным сердцем / В. К. Гаврисюк, Н. И. Гуменюк // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1–2 (22). – С. 111–114.
4. Гаврисюк В. К. Принципы терапии больных с осложнениями ХОЗЛ / В. К. Гаврисюк // Укр. пульмон. журн. – 2011. – № 2. – С. 10–12.
5. Гаврисюк В. К. Влияние гемодилюции на состояние диффузионной способности легких у больных ХОЗЛ / В. К. Гаврисюк, Н. В. Педальчук, Е. А. Меренкова // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2012. – № 3(26). – С. 19–22.
6. Горовенко Н. Г. Использование инфузионных препаратов для коррекции метаболического ацидоза / Н. Г. Горовенко, Н. И. Гуменюк, Н. Н. Деркач // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1–2 (22). – С. 29–33.
7. Гуменюк Н. И. Сравнительное изучение влияния реосорбилакта и реополиглюкина на реологические свойства крови / Н. И. Гуменюк // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1–2 (22). – С. 127–131.
8. Гуменюк Н. И. Инфузионная терапия в комплексном лечении больных воспалительными заболеваниями легких / Н. И. Гуменюк // Укр. пульмон. журн. – 2009. – № 2. – С. 15.
9. Деркач Н. М. Осложнения инфузионной терапии / Н. М. Деркач // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1–2 (22). – С. 34–38.
10. Лаврінчук І. О. Клінічна ефективність препарату “Реосорбілакт” в лікуванні хворих на не-госпітальну пневмонію / І. О. Лаврінчук, С. Л. Лофіцький, А. М. Шевцова : матеріали II міжнародного конгреса “Современные достижения инфузионной терапии”. – Львов, 2012. – С. 462.
11. Лишневская В. Ю. Посиндромная инфузионная терапия в практике врача-терапевта / В. Ю. Лишневская // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2010. – № 1–2 (23). – С. 107–111.
12. Муляр Л. А. Досвід застосування реосорбілакту в лікуванні хронічних обструктивних захворювань легень / Л. А. Муляр, Т. А. Петрова, Г. Ю. Островська : матеріали II міжнародного конгреса “Современные достижения инфузионной терапии”. – Львов, 2012. – С. 468.
13. Науковий симпозіум “Неінтенсивна інфузійна терапія у фізіопульмонології та інших галузях медицини” – 27–28 вересня 2012 року, Донецьк // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2012. – № 4д (15) – С. 14.
14. Посохова К. А. Безпечність застосування інфузійних розчинів у Тернопільській області / К. А. Посохова, О. М. Олещук, Л. М. Матюк : матеріали II міжнародного конгреса “Современные достижения инфузионной терапии”. – Львов, 2012. – С. 474.
15. Тодоріко Л. Д. Ефективність використання препарату “Латрен” у динаміці лікування хронічних обструктивних захворювань легень на тлі тиреоїдного та глюкокортикоїдного дисбалансу у хворих літнього та старечого віку / Л. Д. Тодоріко // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1–2 (22). – С. 304–308.
16. Фещенко Ю. И. Инфузионная терапия в клинике внутренних болезней / Ю. И. Фещенко, Н. И. Гуменюк // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1–2 (22). – С. 9–13.

17. Фещенко Ю. І. Міждисциплінарне значення неінтенсивної інфузійної терапії / Ю. І. Фещенко, М. І. Гуменюк // Український хімотерапевтичний журнал. – 2012. – № 3(26). – С. 7.
18. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) / Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров [та ін.] // Укр. пульмонолог. журнал. – 2013. – № 1. – С. 5–21.
19. Цимбаліста О. Л. Корекція порушень прооксидантно-антиоксидантної системи у дітей, хворих на ускладнену позалікарняну пневмонію / О. Л. Цимбаліста, Г. М. Ернестюк, О. І. Гаврилюк // Український хімотерапевтичний журнал. – 2012. – № 3(26). – С. 252–255.
20. Чаплинська Н. В. Синдром інтоксикації та можливість його корекції у хворих на негоспітальну пневмонію / Н. В. Чаплинська // Український хімотерапевтичний журнал. – 2012. – № 3(26). – С. 154–157.
21. Ячник А. И. Инфузионная терапия в профилактике и лечении системных проявлений ХОЗЛ / А. И. Ячник // Український хімотерапевтичний журнал. – 2012. – № 3(26). – С. 282–284.
22. Attridge R. T., Frei C. R. Health care-associated pneumonia: an evidence-based review // *Am J Med.* – 2011. – Vol. 124(8). – P. 689–697.
23. Baum S. G. *Mycoplasma pneumoniae* and atypical pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases* / S. G. Baum // 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone. – 2009. – Chap 184.
24. Butt S. Treatment of community-acquired pneumonia in an ambulatory setting. / S. Butt, E. Swiatlo // *Am J Med.* – 2011. – Vol. 124(4). – P. 297–300.
25. Donowitz R. Acute Pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases* // 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone. – 2009. – Chap 64.
26. Grant G. B. World Health Organization Department of Child and Adolescent Health and Development. Recommendations for treatment of childhood non-severe pneumonia / G. B. Grant, H. Campbell, S. F. Dowell // *Lancet Infect Dis.* – 2009. – Vol. 3. – P. 185–196.
27. Lee J. S. Processes of care and outcomes for community-acquired pneumonia / J. S. Lee, B. A. Primack, M. K. Mor // *Am J Med.* – 2011. – Vol. 124(12). – P. 1175.
28. Lim W. S. Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 / W. S. Lim, S. V. Baudouin, R. C. George // *Thorax.* – 2009. – Vol. 64. – P. 1–55.
29. Mills K. Treatment of nursing home-acquired pneumonia / K. Mills, A. C. Graham, B. T. Winslow, K. L. Springer // *Am Fam Physician.* – 2009. – Vol. 79(11). – P. 976–982.
30. Niederman M. In the clinic. Community-acquired pneumonia / M. Niederman // *Ann Intern Med.* – 2009. – Vol. 151(7) – P. 827.
31. Pugh R. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults / R. Pugh, C. Grant, R. P. Cooke, G. Dempsey // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011. – Vol. 10.
32. Sing S., Amin A. V., Loke Y. K. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis / S. Sing, A. V. Amin, Y. K. Loke // *Arch Intern Med.* – 2009. – Vol. 169 – P. 219–229.
33. Outcomes of patients hospitalized with community-acquired, health-care associated, and hospital-acquired pneumonia / M. Venditti, M. Falcone, S. Corrao [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2009. – Vol. 150. – P. 19–26.

Отримано 13.09.13

СТАН КЛІТИННОГО І ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗАХИСТУ В ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ

СТАН КЛІТИННОГО І ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗАХИСТУ В ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ – В статті представлено результати дослідження клітинного і гуморального імунітету, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи захисту в 154 дітей віком від 1-го місяця до 12 років з atopічним дерматитом. Встановлено, що у дітей, хворих на atopічний дерматит, тривалий алергічний процес викликає значні порушення клітинної та гуморальної ланок імунітету, виражену активацію вільнорадикального окиснення ліпідів та відносний дефіцит антиоксидантів, а також зростання рівнів циркулюючих імунних комплексів та криоглобулінів.

СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЗАЩИТЫ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ – В статье представлены результаты исследования клеточного и гуморального иммунитета, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у 154 детей в возрасте от 1-го месяца до 12 лет с atopіческим дерматитом. Установлено, что у детей, больных atopіческим дерматитом, длительный аллергический процесс вызывает значительные нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, выраженную активацию свободнорадикального окисления липидов и относительный дефицит антиоксидантов, а также рост уровней циркулирующих иммунных комплексов и криоглобулинов.

CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY STATE AND ANTIOXIDANT SYSTEM OF DEFENCE IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS - The article presented the results of the study of cellular and humoral immunity, lipid peroxidation and antioxidant system of defence in 154 children aged 1 month - 12 years with atopіc dermatitis. It was found that long allergic process in children with atopіc dermatitis induce significant violations of cellular and humoral immunity, express of activation of free radical-induced lipid oxidation, relative deficiency of antioxidants, increase levels of circulating immune complexes and cryoglobulin.

Ключові слова: atopічний дерматит, діти, клітинний і гуморальний імунітет, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система захисту.

Ключевые слова: atopіческий дерматит, дети, клеточный и гуморальный иммунитет, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система защиты.

Key words: atopіc dermatitis, children, cellular and humoral immunity, lipid peroxidation, antioxidant defence system.

ВСТУП Протягом останнього десятиріччя кількість хворих на алергію у світі подвоїлася, в Україні вона виявляється майже в кожній четвертій дитини [2, 24, 29]. Алергічні захворювання у дітей займають перше місце в структурі всіх неінфекційних захворювань, а в структурі алергічних захворювань у дітей atopічний дерматит (АД) виявляється у 50–70 % всіх хворих [1, 6]. Результати епідеміологічних досліджень свідчать про високу поширеність АД в дітей економічно розвинутих країн, де це захворювання діагностується в 10–20 % від всього дитячого населення. Захворювання відносять до генетично детермінованого – з аномальною спрямованістю імунної відповіді на алерге-

ни навколишнього середовища та ендогенні алергени, у тому числі аутоалергени з полігенними формами успадкування. Провідними чинниками ризику розвитку АД, на думку науковців, є ендогенні (спадковість, atopія, гіперреактивність шкіри), а екзогенні сприяють маніфестації хвороби [13, 19, 28]. У хворих на АД виявлено генетично зумовлену дисфункцію імунної системи, переважно Т-хелперів і антигенпрезентуючих клітин. Це проявляється гіперчутливістю шкіри до ряду антигенних стимулів, зменшенням резистентності шкірного бар'єра до патогенної та умовно-патогенної флори [21, 25]. Основною патогенетичною ланкою розвитку atopії вважаються ІgЕ-залежні реакції, які виникають на тлі генетично запрограмованої готовності організму до гіперпродукції ІgЕ і звільнення біологічно активних речовин у відповідь на контакт із розповсюдженими екзоалергенами, а також особливостей функціонування рецепторного апарату клітин і атипової шкірної реактивності [4, 5, 8, 22]. Дослідження останніх років встановили, що шкіра є не тільки органом-мішенню, але і бере активну участь у розвитку atopії. Доведено ключову роль лімфоїдної тканини, асоційованої зі шкірою, в ініціації імунної відповіді при АД [14, 27, 31].

Особливості перебігу та результат будь-якого запального процесу, в тому числі й АД, пов'язані зі станом цитоплазматичних мембран. Одним з факторів, що порушує мембранні структури різних тканин та органів, є інтенсифікація процесів ПОЛ. Вільнорадикальне окиснення ненасичених жирних кислот має пряме відношення як до нормальної життєдіяльності клітин, так і до виникнення, перебігу, наслідків багатьох патологічних станів [10, 11].

Тому метою нашого дослідження було вивчити стан клітинного і гуморального імунітету, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи захисту в дітей з atopічним дерматитом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 154 дитини, хворі на atopічний дерматит: 51 дитина (33 %) – у віці від 1 місяця до 3-х років і 103 пацієнти (67 %) – у віці від 4 до 12 років, з них 83 (53 %) – хлопчиків, 71 (47 %) – дівчаток. Ступінь тяжкості перебігу захворювання оцінювали за шкалою SCORAD (Scoring of atopіc dermatitis) [20, 30]. Діагноз встановлювали відповідно до наказу МОЗ України № 767 від 27.12.2005, додаток № 5 “Протокол діагностики та лікування дітей з atopічним дерматитом”.

Дослідження клітинного імунітету здійснювали методом проточної цитофлюориметрії. Метод ґрунтується на взаємодії моноклональних антитіл (МКАт), мічених флюоресцентною міткою, з поверхневими антигенами лімфоцитів [18].

Вміст В-лімфоцитів визначали за допомогою МКАт CD₂₂ та CD₇₂ виробництва ОНЦ Російської АМН.

Рівні імуноглобулінів класів А, М, G в сироватці крові визначали за методом радіальної імунодифузії за G. Мансіні та співавт. [26]. Циркулюючі імунні комплекси виявляли методом преципітації в 3,75 % розчині поліетиленгліколю з наступним фотометричним визначенням щільності преципітату за методикою Ю. А. Гриневич і А. Н. Алферова [6, 27]. Для визначення рівня IgE застосовували метод з використанням анти-IgE сироватки в реакції споживання комплексу за загальноприйнятою методикою за В. В. Желтвая та В. М. Чекотило [12].

Визначення рівнів кріоглобулінів у сироватці крові проводилось при температурі 4° С та 37° С для з'ясування особливостей їх змін у дітей з різними формами atopічного дерматиту [3, 23].

Про стан переокисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та системи антиоксидантного захисту судили за вмістом малонового діальдегіду (МДА) [16], сульфгідрильних груп (Sh-груп) [17], супероксиддисмутази (СОД) в еритроцитах [17] та активності каталази (КТ) [9, 10]. З метою всебічного аналізу закономірностей перебігу АД визначали рівень церулоплазміну в крові за Равінім [15].

Для контролю орієнтувались на параметри клітинної та гуморальної ланок імунної системи, переокисного окиснення ліпідів та ендотоксикозу в групі 30 здорових дітей віком від 0 до 12 років, які обстежувались в лікувально-діагностичному центрі та міжкафедральній науково-клінічній лабораторії ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Результати дослідження особливостей імунної системи у хворих на atopічний дерматит показали значні зміни з боку клітинного і гуморального імунітету. Так, встановлено зменшення в обох вікових групах певних підтипів Т-лімфоцитів. Кількість в крові CD₃ Т-лімфоцитів як у відносних, так і в абсолютних цифрах у хворих дітей віком від 1 місяця до 3 років мала тенденцію до зменшення відносно відповідної у здорових дітей (p≥0,05), а у віці від 4 до 12 років була в 1,62 раза меншою (p<0,001). Кількість CD₄ Т-лімфоцитів у хворих та здорових дітей достовірно не відрізнялась (p>0,05). Кількість цитотоксичних супре-

сорних CD₈ Т-лімфоцитів у дітей обох вікових груп була достовірно меншою від такої у здорових дітей, відповідно в 2,30 (p<0,001) та 2,15 раза (p<0,001). При цьому співвідношення CD₄/CD₈ збільшувалось у дітей першої вікової групи в 1,92 раза (p<0,001), а в пацієнтів другої вікової групи – в 1,88 раза (p<0,001).

У дітей, хворих на АД, виявлено достовірне зменшення пре-В-лімфоцитів CD₂₂: в групі від 1 місяця до 3 років – в 1,63 раза (p<0,001), в групі дітей від 4 до 12 років – в 1,68 раза (p<0,001). Кількість CD₇₂-клітин у хворих на АД, порівняно з такою у здорових дітей, достовірно зростала в обох вікових групах, відповідно в 1,35 (p<0,01) та 1,59 (p<0,001) раза.

Відомо, що реакінові IgE-залежні механізми визнані домінуючими у розвитку atopічного дерматиту. Результати проведених досліджень підтвердили даний висновок. Так, рівень загального IgE в сироватці крові хворих дітей раннього віку був вищим від цих показників у здорових дітей в 12,3 раза (p<0,001), а в дітей дошкільного та молодшого шкільного віку – в 7,0 раза (p<0,001) від показників здорових дітей цього ж віку. При поглибленому вивченні змін рівнів IgE в сироватці крові було встановлено пряму кореляційну залежність між зростанням цих показників і тяжкістю перебігу захворювання (r=0,69).

Спостерігалися суттєві зміни з боку В-лімфоцитарної ланки імунітету (табл. 1).

Встановлено достовірне зростання (p<0,001) рівнів імуноглобулінів всіх типів у сироватці крові хворих дітей. Так, рівень імуноглобуліну G збільшувался в обох вікових групах, відповідно в 1,53 (p<0,001) та 1,45 (p<0,001) раза, імуноглобуліну А – в 2,10 (p<0,001) та 1,67 (p<0,001) раза, імуноглобуліну М – в 3,8 (p<0,001) та 2,4 (p<0,001) раза.

Кількість циркулюючих в крові імунних комплексів (ІК) у дітей обох вікових груп зростала, відповідно в 4,3 (p<0,001) та 4,7 (p<0,001) раза.

Визначення рівня кріоглобулінів дозволяє встановити активність запального процесу. Вони вважаються маркерами запалення та дестабілізації білкового обміну, а також діагностичним критерієм формування atopії [3, 7]. При визначенні вмісту кріоглобулінів у крові дітей враховували різницю між вмістом КГ при температурах 4°С (КГ1) та 37°С (КГ2). Результати об-

Таблиця 1. Показники клітинного та гуморального імунітету в дітей, хворих на АД

Показник	Контингент			
	здорові діти, n		діти, хворі на АД	
	1 місяць–3 роки (n = 10)	4–12 років (n=20)	1 місяць–3 роки (n=51)	4–12 років (n=103)
CD ₃ , %	70,1±5,6	67,3±4,2	55,6±2,7	42,3±2,8*
CD ₄ , %	42,2±2,4	43,1±2,5	49,8±2,1	46,6±1,9
CD ₈ , %	21,3±1,2	19,8±1,0	9,2±0,6*	9,3±0,4*
CD ₄ /CD ₈	1,8±0,1	1,8±0,1	3,5±0,2*	3,4±0,2*
CD ₂₂ , %	15,2±0,7	16,3±0,9	9,3±0,5*	9,7±0,4*
CD ₇₂ , %	9,6±0,5	9,1±0,4	12,3±0,4*	14,5±0,5*
Ig G, г/л	8,3±0,3	10,2±0,5	12,7±0,4*	14,8±0,4*
Ig A, г/л	0,9±0,1	1,5±0,1	1,9±0,1*	2,5±0,1*
Ig M, г/л	0,9±0,1	1,2±0,1	3,4±0,1*	2,9±0,1*
Ig E, МО/л	23,3±1,1	54,6±2,3	284,6±6,7*	379,1±9,9*
ІК, од. опт. щільн.	55,6±2,5	61,4±3,3	236,4±7,9*	289,7±7,9*
КГ, од. опт. щільн.	0,51±0,05	10,42±1,22	160,92±7,76*	136,74±7,4*

Примітка. * – достовірність різниці відносно відповідного показника у здорових дітей.

стеження дітей з АД встановили, що середні значення даного показника у дітей раннього віку зросли в 313 ($p < 0,001$) разів, у дітей дошкільного та молодшого шкільного віку – в 13 ($p < 0,001$) разів. Поглиблений аналіз отриманих результатів дозволив встановити, що найвищі показники реальних рівнів криоглобулінів у тяжких клінічних випадках становили ($146,54 \pm 38,45$) ум. од., при середньотяжкому перебігу – ($82,34 \pm 7,53$) ум. од. Встановлена закономірність дозволяє дане дослідження вважати високоспецифічним тестом.

Дослідження вільнорадикального окиснення ліпідів у хворих дітей показало значне підвищення показників цього процесу порівняно із здоровими дітьми

(табл. 2). Встановлено, що зміни показників, які характеризують ПОЛ та систему АОЗ, не суттєво відрізнялися між собою у обох вікових групах, тому під час їх оцінки поділ хворих дітей на вікові групи не проводився.

Виявлено зростання рівнів МДА, як кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів, у дітей з АД в 3,36 раза ($p < 0,001$). Активність СОД у хворих дітей зменшувалась в 1,65 раза ($p < 0,001$), а церулоплазмину зростала в 2,73 раза ($p < 0,001$). Активність каталази у хворих дітей зростала в 3,5 раза ($p < 0,001$). Співвідношення МДА/СОД у дітей, хворих на АД, зростало в 5,75 раза ($p < 0,001$).

Таблиця 2. Показники перекисного окиснення ліпідів та системи антиоксидантного захисту в дітей з atopічним дерматитом

Досліджуваний показник у сироватці крові	Здорові діти (n=30)	Діти, хворі на АД (n=132)
МДА, мкмоль/л	2,80±0,09	9,34±0,51*
СОД, ум. од./1 мл ер.	68,02±1,33	41,04±1,64*
ЦП, мг/л	198,60±2,31	540,1±12,6*
SH-групи, 10 ⁻⁹ моль/л	60,51±1,13	75,2±3,1
Каталаза, %	17,48±2,87	61,2±4,1*
МДА/СОД	0,04±0,01	0,23±0,01*
ЦП/СОД	2,9±0,2	13,2±0,5*

Примітка. * – достовірність різниці відносно відповідного показника у здорових дітей.

Дослідження взаємозв'язків між відносною кількістю Т-лімфоцитів та вмістом МДА в сироватці крові хворих дітей виявило певні особливості. Так, значне зростання рівнів МДА в сироватці крові хворих дітей супроводжувалося суттєвими порушеннями обох ланок імунологічного статусу у вигляді зменшення CD₃⁺, CD₈⁺, CD₂₂⁺-клітин, збільшення кількості CD₇₂⁺-клітин. Активізація перекисного окиснення ліпідів поєднувалася також із зростанням рівнів імуноглобулінів G, A, M, E, в 4,5 раза зростав вміст циркулюючих імунних комплексів.

ВИСНОВКИ 1. У дітей, хворих на АД, тривалий алергічний процес, який супроводжується запальними змінами, частими загостреннями, викликає значні порушення клітинної та гуморальної ланок імунітету, зростанням рівнів циркулюючих імунних комплексів та криоглобулінів.

2. Зміни з боку клітинного і гуморального імунітету супроводжуються значною активацією вільнорадикального окиснення ліпідів та відносним дефіцитом антиоксидантів, що свідчить про пригнічення внутрішньоклітинної ланки антиоксидантної системи захисту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аллергология и иммунология / под ред. А. А. Баранова и Р. М. Хаитова. – Москва, 2008. – С. 10–74.
2. Беш Л. В. Атопічний дерматит // Л. В. Беш // Здоровье ребенка. – 2012. – № 2 (37). – С. 8–15.
3. Вермель А. Е. Криоглобулины и криоглобулинемия / А. Е. Вермель // Клиническая медицина. – 2000. – № 12. – С. 14–19.
4. Іщейкін К. Е. Вікові й статеві особливості вмісту Ig E, експресії CD-23 та алергізації організму дітей з atopічним дерматитом / К. Е. Іщейкін // Вісник проблем біології і медицини. – 2002. – Вип.7/8. – С. 13–16.
5. Караулов А. В. Клиническая иммунология и аллерго-

гия / А. В. Караулов. – М. : Медицинское информационное агентство. – 2002. – 651 с.

6. Клинико-иммунологические подтипы atopического дерматита / Д. В. Курамшина, С. В. Сенников, Н. М. Старостина [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 33–36.

7. Клиническое значение смешанной криоглобулинемии / Л. В. Козловская, Н. Б. Гордовская, Е. Ю. Малышко [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 11–15.

8. Анализ алергоспецифических Ig E у больных atopическим дерматитом в Москве / Е. В. Матушевская, П. Г. Богуш, И. С. Попова, Е. Б. Радченко // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 2. – С. 4–8.

9. Метод определения активности каталазы / М. А. Корюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

10. Минаева Н. В. Атопічний дерматит у дітей: діагностика, лікування, профілактика / Н. В. Минаева, И. П. Корюкина. – Пермь, 2007. – 32 с.

11. Олійник Я. В. Порушення перекисного окиснення ліпідів та його корекція у дітей, хворих на atopічний дерматит / Я. В. Олійник // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 3. – С. 39–42.

12. Орехович В. Н. Современные методы в биохимии / В. Н. Орехович. – М., 1977. – 189 с.

13. Педиатрия. Клинические рекомендации / под ред. А. А. Баранова. – М. : "ГОЭТАР-Медиа", 2007. – С. 17–35.

14. Структурная организация мембран лимфоцитов у детей с atopическим дерматитом по данным флуоресцентного зондирования / В. И. Прохоренков, Е. И. Прахин, С. Ю. Терещенков [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – № 2. – С. 30–32.

15. Санина О. Л. Биологическая роль церулоплазмину и возможности его клинического применения / О. Л. Санина, Н. К. Бердинских // Вопр. мед. химии. – 1986. – № 5. – С. 7–17.

16. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Сталь-

- ная, Т. Г. Герашвили // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1987. – С. 66–68.
17. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Сеней // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
18. Age-related standards for total lymphocyte, CD4+ and CD8+ T cell counts in children born in Europe / M. Bunders, M. Cortina-Borja, M. L. Newell, European Collaborative Study // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2005. – Vol. 24, № 7. – P. 595–600.
19. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in Childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys / M. J. Asher, S. Montefort, S. K. Weiland [et al.] // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – P. 733–743.
20. Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2003. – Vol. 49. – P. 1088–1095.
21. Consensus Report EAACI/AAAAI/PRACTALL Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults. *J. Of Allergy and Clin. Immunol. And Allergy.* – 2006. – Vol. (61). – P. 969–987.
22. Cudovska B. Atopy patch in the diagnosis of food allergy in children with atopic eczema dermatitis syndrome / B. Cudovska, M. Kaczmarek // *Rocz. Akad. Med. Bialyst.* – 2005. – N 50. – P. 261–267.
23. International consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. / C. Ellis, T. Luger, D. Abeck [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2003 May. – Suppl. 148. – Vol. 63. – P. 3–10.
24. Halken S. Prevention of allergic diseases in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention / S. Halken // *Pediatric Allergy and Immunology.* – 2004. – Vol.15 (Suppl.16). – P. 4–5.
25. Upregulation of B₇₋₂, but not B₇₋₁, on B cells from patients with allergic asthma / M. Hofer, O. Jirapongsananuruk, A. Trumble, D. Leung // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1998. – Vol. 101. – P. 96–102.
26. Impaired responses of peripheral blood mononuclear cells to staphylococcal superantigen in patients with severe atopic dermatitis: a role of T cell apoptosis / T. Yoshino, H. Asada, S. Sano, T. Nakamura // *J. Invest. Dermatol.* – 2000. – Vol. 2. – P. 281–288.
27. Novak N. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis / N. Novak, T. Bieber, D.J.M. Leung // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol.112, № 6. – P. 128–139.
28. Osterballe M. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults / M. Osterballe, T. K. Hansen, C. G. Mortz [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology.* – 2005. – Vol.16. – P. 567–573.
29. Prescott S. The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: Summary of allergy prevention in children / S. Prescott, M. Tang // *Medical Journal of Australia.* – 2005. – Vol.182. – P. 464–467.
30. Severity scoring of atopic dermatitis: SCORAD Index. Consensus report of the European Task Force on atopic dermatitis. – *Dermatology.* – 1993. – Vol. 186. – P. 23–31.
31. Spergel J. M. Atopic dermatitis and the atopic march / J. M. Spergel, A. S. S. Paller // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol.112, N 6 (suppl). – P. 118–127.

Отримано 06.09.13

ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ ЗМІН СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ ЗМІН СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ – У 44 хворих на хронічний гастродуоденіт в поєднанні з хронічним панкреатитом вивчали предиктори розвитку змін кісткової тканини. Встановлено, що глибина змін мінеральної щільності кісткової тканини залежить від віку хворих, наявності менопаузи у жінок та тривалості захворювання.

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ – У 44 больных хроническим гастродуоденитом в сочетании с хроническим панкреатитом изучали предикторы развития измененной структурно-функционального состояния костной ткани. Установлено, что глубина изменений минеральной плотности костной ткани зависит от возраста больных, наличия менопаузы у женщин и длительности заболевания.

PREDICTORS OF DEVELOPMENT OF CHANGES THE STRUCTURALLY-FUNCTIONAL STATE OF BONE TISSUE IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRO DUODENITIS IN COMBINATION WITH CHRONIC PANCREATITIS – There were studied predictors of the bone tissue changes in 44 patients with chronic gastroduodenitis in combination with chronic pancreatitis. It was proved that the depth of changes in bone mineral density depends on the age of patients, presence of women menopausal and duration of disease.

Ключові слова: мінеральна щільність кісткової тканини, хронічний гастродуоденіт, хронічний панкреатит.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, хронический гастродуоденит, хронический панкреатит.

Key word: bone mineral density, chronic gastroduodenitis, chronic pancreatitis.

ВСТУП В останні десятиріччя значущість проблеми остеопорозу (ОП) значно зросла внаслідок збільшення у популяції кількості людей похилого та старшого віку, в тому числі жінок постменопаузального періоду [1–4]. За статистикою, ОП уражає кожну третю жінку та кожного дванадцятого чоловіка віком після 50 років [5]. Враховуючи важливість цієї патології для хворих та суспільства, першочерговим завданням є ретельне виявлення етіології, патогенезу хвороби з удосконаленням заходів щодо запобігання її виникнення та прогресування [6–8].

Відомо, що при захворюваннях органів травлення часто порушується кальцієвий метаболізм [9]. Це обґрунтовано особливим медико-соціальним значенням проблеми ОП, з одного боку, і значним поширенням хвороб органів травлення (що займають третє місце, поступаючись лише серцево-судинній та онкологічній патології) – з іншого. Дослідження багатьох авторів свідчать про те, що в 70–80 % випадків відмічається поєднана патологія органів травлення (ППОТ), яка призводить до дефіциту кісткової тканини (КТ) [9].

Актуальність проблеми остеопорозу станів при хворобах органів травлення зумовлена появою змін

процесів травлення з порушенням засвоєння мінеральних і органічних речовин, що приводить до прогресування і патологічних процесів у КТ, а також призводить до формування вторинного остеопорозу [9]. Однак нез'ясовані механізми формування остеопорозу, вплив порушень метаболізму КТ на перебіг цих захворювань, роль чинників ризику [10].

Невпинні втрати у кістковій масі, виникнення не-травматичних переломів, хронічний больовий синдром у кістках, зниження якості життя хворих, висока частота тяжкого перебігу поєднаних хронічних запальних захворювань гастродуоденопанкреатичної зони зумовлюють необхідність подальшого вивчення патогенезу та чинників ризику ОП.

Метою роботи стало вивчити предиктори розвитку змін структурно-функціонального стану КТ у хворих на хронічний гастродуоденіт (ХГД) в поєднанні з хронічним панкреатитом (ХП).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 44 хворих на ХГД в поєднанні з ХП. Серед обстежених було 24 чоловіки (54,6 %) та 20 жінок (45,4 %), причому 50,0 % осіб жіночої статі знаходились у доменопаузальному періоді та 50,0 % жінок – у постменопаузальному. Середній вік хворих становив (47,43±2,28) року. Поміж обстежених переважали хворі зрілого віку – 15 осіб (34,1 %). Для подальшої характеристики гетерогенності змін мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) хворих поділили відповідно до рекомендацій ВООЗ на три групи: першу групу становили 12 (27,3 %) пацієнтів з нормальною МЩКТ, другу групу – 23 (52,3 %) обстежених з остеопенією, третю групу – 9 (20,4 %) осіб з ОП. У кожній групі проводили детальну оцінку основних денситометричних показників та аналізували їх для встановлення чинників ризику розвитку остеопорозу станів за наявності ХГД у поєднанні з ХП. Для верифікації діагнозу використовували широкий спектр клінічних і лабораторно-інструментальних обстежень (загальний та біохімічний аналізи крові, сечі, копрограма, імуноферментний аналіз крові на виявлення антитіл до Hр, у частини хворих ПЛР на виявлення Hр і вірусів гепатитів В, С, езофагогастродуоденофіброскопія з гістологічним та цитологічним дослідженням, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, денситометричне обстеження поперекового відділу хребта та проксимального відділу правої стегнової кістки), яке проводили на апараті «Lunar» (США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Гетерогенність змін КТ у хворих на ХГД в поєднанні з ХП залежно від віку, статі, тривалості захворювання подано в таблиці 1.

Як видно з даних таблиці 1, при збільшенні кількості прожитих років збільшується частота виникнення остеопорозу станів. Так, серед хворих із нормальною МЩКТ найвищий відсоток становили па-

Таблиця 1. Гетерогенність змін кісткової тканини у хворих на ХГД в поєднанні з ХП залежно від віку, статі й тривалості захворювання

Показник		Нормальна кісткова тканина (n=12)		Остеопенія (n=23)						Остеопороз (n=9)		
				I ст.		II ст.		III ст.				
				абс.	%	абс.	%	абс.	%			абс.
Вік (роки)	до 29	4	33,3	2	8,7	1	4,4	1	4,4	–	–	
	30–44	3	25,0	1	4,4	3	13,0	2	8,7	1	11,1	
	45–60	2	16,7	3	13,0	3	13,0	4	17,4	3	33,3	
	61 і більше	3	25,0	–	–	–	–	3	13,0	5	55,6	
Стать	чоловіки (n=24)	7	58,3	5	21,7	3	13,0	7	30,5	2	22,2	
	жінки (n=20)	фертильні	4	33,3	1	4,4	3	13,0	–	–	2	22,2
		постмено-паузальні	1	8,4	–	–	1	4,4	3	13,0	5	55,6
		всього	5	41,7	1	4,4	4	17,4	3	13,0	7	77,8
Тривалість (роки)	до 5	7	58,3	2	8,7	1	4,4	1	4,4	–	–	
	6–10	2	16,7	3	13,0	5	21,6	1	4,4	–	–	
	більше 10	3	25,0	1	4,4	1	4,4	8	34,7	9	100	

цієнти молодого віку. Аналіз частоти діагностованої остеопенії III ст. (так званої “крайової остеопенії”) виявив, що вона розвивається в 2,4 та 3 рази рідше у хворих молодого віку, ніж у обстежених середнього, зрілого та похилого віку відповідно. Під час проведення порівняльного аналізу частоти виникнення ОП серед обстежених пацієнтів встановлено, що глибокі зміни, які відповідають критеріям ОП, реєструвались в 5,0 та 1,7 рази частіше у хворих похилого віку, ніж в осіб середнього та зрілого віку відповідно. Причому серед пацієнтів молодого віку остеопоротичні зміни не відмічались. Кількісний аналіз МЩКТ виявив, що з віком знижуються всі показники мінералізації кістки. Так, у хворих середньої вікової групи мінеральна щільність нижча на 9,4 % у попереково-відділі хребта ($p < 0,05$) та на 6,5 % – у правій стегновій кістці ($p < 0,05$), ніж у хворих молодого віку; в обстежених зрілого віку МЩКТ нижча на 10,9 і 7,6 % відповідно, ніж у осіб середнього віку. Найнижчі денситометричні показники виявлено в пацієнтів похилого віку. Під час вивчення впливу тривалості захворювання на розвиток остеопенічного синдрому та ОП в обстежених пацієнтів виявлено, що зі збільшенням тривалості хвороби зростає частота виникнення та поглиблюється остеодфіцит. Так, всі пацієнти з ОП страждали від ХГД у поєднанні з ХП більше 10 років; а поміж хворих з нормальним станом КТ більше половини (58,3 %) було з тривалістю захворювання до 5 років. Оцінка структурно-функціонального стану КТ залежно від тривалості захворювання показала достовірне зниження всіх показників МЩКТ при збільшенні давності хвороби. Так, у хворих з тривалістю хвороби більше 10 років показники мінералізації кістки знизились на 13,8 та 22,9 %, порівняно з хворими, які страждають від недуги з 6 до 10 та до 5 років відповідно.

Аналіз змін КТ у чоловіків і жінок показав, що ОП частіше розвивається в жінок постменопаузального періоду (55,6 % від загальної кількості діагностованого ОП); серед чоловіків та жінок доменопаузального періоду відмічено однакову частоту виявлення ОП (табл. 2).

Таблиця 2. Структурно-функціональний стан кісткової тканини хворих на ХГД у поєднанні з ХП залежно від віку, статі та тривалості захворювання ($M \pm m$)

Критерій		МЩКТ (г/см ²)		Т (%)		Т (од. станд. відх.)	
1		2		3		4	
Вік (роки)	до 29 (n=8)	1	1,123±0,037	94,8±3,0	-0,34±0,37		
		2	1,048±0,046	97,6±4,1	-0,13±0,38		
	30–44 (n=10)	1	1,018±0,033	86,4±3,2	-1,23±0,26		
		p ₁	<0,05	<0,05	<0,05		
		2	0,980±0,039	89,4±2,8	-0,41±0,40		
		p ₂	>0,05	>0,05	>0,05		
	45–60 (n=15)	1	0,908±0,019	78,7±2,3	-1,84±0,18		
		p ₃	<0,01	<0,05	<0,05		
		2	0,880±0,028	82,2±2,3	-1,27±0,18		
		p ₄	>0,05	<0,05	>0,05		
	більше 60 (n=11)	1	0,835±0,032	71,6±2,18	-2,42±0,28		
		p ₅	<0,05	<0,05	>0,05		
2		0,823±0,031	75,3±2,8	-1,86±0,25			
p ₆		<0,05	<0,05	<0,05			
Тривалість захворювання (роки)	до 5 (n=11)	1	1,110±0,029	95,4±2,4	-0,32±0,27		
		2	1,048±0,038	97,3±3,0	0,05±0,31		
	6–10 (n=11)	1	0,993±0,022	85,0±2,2	-1,31±0,09		
		p ₇	<0,01	<0,01	<0,01		
		2	0,949±0,030	87,6±2,3	-0,87±0,27		
		p ₈	<0,05	<0,05	<0,05		

Продовження табл. 2

1		2	3	4	
	більше 10 (n=22)	1	0,856±0,019	73,0±1,16	-2,32±0,16
		p ₉	<0,001	<0,001	<0,001
		2	0,821±0,020	76,5±1,7	-1,53±0,24
Чоловіки (n=24)		p ₁₀	<0,001	<0,001	>0,05
		1	0,997±0,026	84,2±2,3	-1,30±0,22
		2	0,940±0,047	86,3±2,5	-1,07±0,21
Фертильні жінки (n=10)		1	0,990±0,035	86,9±3,3	-1,20±0,28
		p ₁₁	>0,05	>0,05	>0,05
		2	0,935±0,048	89,3±3,0	-0,48±0,39
Жінки постменопаузального періоду (n=10)		p ₁₂	>0,05	>0,05	>0,05
		1	0,813±0,0219	70,1±2,2	-2,57±0,25
		p ₁₃	<0,01	<0,01	<0,01
		2	0,809±0,034	75,4±2,9	-1,75±0,27
		p ₁₄	<0,05	<0,05	>0,05
		p ₁₅	<0,001	<0,001	<0,001
		p ₁₆	<0,05	<0,01	<0,05

- Примітки: 1) 1 – показники МЩКТ поперекового відділу хребта;
 2) 2 – показники МЩКТ проксимального відділу стегнової кістки;
 3) p₁ – достовірність різниці між показниками МЩКТ поперекового відділу хребта хворих віком до 29 і 30–44 років;
 4) p₂ – достовірність різниці між показниками МЩКТ правої стегнової кістки хворих віком до 29 і 30–44 років;
 5) p₃ – достовірність різниці між показниками МЩКТ поперекового відділу хребта хворих 30–44 і 45–60 років;
 6) p₄ – достовірність різниці між показниками МЩКТ правої стегнової кістки хворих віком 30–44 і 45–60 років;
 7) p₅ – достовірність різниці між показниками МЩКТ поперекового відділу хребта хворих віком 45–60 і більше 60 років;
 8) p₆ – достовірність різниці між показниками МЩКТ правої стегнової кістки хворих віком 45–60 і більше 60 років;
 9) p₇ – достовірність різниці між показниками МЩКТ поперекового відділу хребта хворих з тривалістю хвороби 5–10 і до 5 років;
 10) p₈ – достовірність різниці між показниками МЩКТ правої стегнової кістки хворих з тривалістю хвороби 5–10 і до 5 років;
 11) p₉ – достовірність різниці між показниками МЩКТ поперекового відділу хребта хворих з тривалістю хвороби більше 10 і 5–10 років;
 12) p₁₀ – достовірність різниці між показниками МЩКТ правої стегнової кістки хворих з тривалістю хвороби більше 10 і 5–10 років;
 13) p₁₁ – достовірність різниці між показниками МЩКТ поперекового відділу хребта фертильних жінок і чоловіків;
 14) p₁₂ – достовірність різниці між показниками МЩКТ правої стегнової кістки фертильних жінок і чоловіків;
 15) p₁₃ – достовірність різниці між показниками МЩКТ поперекового відділу хребта менопаузальних жінок і чоловіків;
 16) p₁₄ – достовірність різниці між показниками МЩКТ правої стегнової кістки менопаузальних жінок і чоловіків;
 17) p₁₅ – достовірність різниці між показниками МЩКТ поперекового відділу хребта фертильних жінок і жінок в менопаузі;
 18) p₁₆ – достовірність різниці між показниками МЩКТ правої стегнової кістки фертильних жінок і жінок в менопаузі.

Порівняльний аналіз кількісних показників в осіб жіночої та чоловічої статей виявив, що у жінок, які перебували в постменопаузальному періоді, нижчі показники, порівняно з чоловіками та фертильними жінками (p<0,01).

Таким чином, велика частота виявлення остеоденситетних станів (у 72,7 % обстежених) ще раз вказує на важливість проведення денситометричних досліджень. Виявлено, що вік, тривалість захворювання та оваріально-менструальна функція є важливими детермінантами, що визначають ступінь остеоденситету, вразливість КТ, поширення та швидкість розвитку ОП.

ВИСНОВКИ 1. Глибина змін мінеральної щільності кісткової тканини за умов хронічного гастродуоденіту в поєднанні з хронічним панкреатитом залежить від віку хворих, наявності менопаузи у жінок та тривалості захворювання.

2. Встановлено гетерогенність поширеності структурно-функціональних змін кісткової тканини та багатфакторну залежність остеоденситету в хворих на дану мікст-патологію від віку, тривалості захворювання та стану менструальної функції у жінок.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балацька Н. І. Дефіцит вітаміну Д у населення України та чинники ризику його розвитку / Н. І. Балацька // Вісник наукових досліджень. – 2013. – № 1. – С. 37–41.
2. Жулкевич І. В. Вікова динаміка змін стану мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію / І. В. Жулкевич, Р. Й. Вибирана, К. В. Баранникова // Вісник наукових досліджень. – 2013. – № 1. – С. 47–51.

3. Вибирана Р. Й. Фактори формування остеопенічного синдрому у чоловіків, хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію / Р. Й. Вибирана, І. В. Жулкевич // Вісник наукових досліджень. – 2013. – № 3. – С. 60–65.

4. Ярема М. І. Комбіноване лікування хворих на гіпертонічну хворобу жінок з діастолічною серцевою недостатністю із зниженням мінеральної щільності кісткової тканини в постменопаузальному періоді / М. І. Ярема // Вісник наукових досліджень. – 2013. – № 3. – С. 12–16.

5. Показники поширеності та вперше виявленої патології органів травлення у міського населення / Н. Г. Гравіровська [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 1. – С. 4–6.

6. Вміст мінералів у кістковій тканині поперекового відділу хребта при хронічному лімфолейкозі та лімфомах / І. В. Жулкевич, М. І. Домбрович, Л. В. Шкробот [та ін.] // Вісник наукових досліджень. – 2009. – № 4. – С. 132–134.

7. Мисула І. Р. Визначення впливу сульфідної бальнеотерапії на маркери кісткового та хрящового метаболізму у хворих на остеоартроз із зниженою щільністю кісткової тканини / І. Р. Мисула, Т. Г. Бакалюк, Є. Є. Махновська // Вісник наукових досліджень. – 2012. – № 2. – С. 113–115.

8. Синяченко О. В. Гендерные особенности остеоденситету у больных остеоартрозом / О. В. Синяченко // Український ревматологічний журнал. – 2010. – № 1 (39). – С. 31–37.

9. Пасієшвілі Л. М. Порушення кальцієвого обміну як предиктор формування вторинного остеопорозу у хворих на хронічний панкреатит, патогенетичні аспекти взаємозв'язку та взаємообтяження / Л. М. Пасієшвілі, Л. М. Бобро, М. В. Моргуліс. – 2008. – № 3 (41). – С. 4–8.

10. Cortical and trabecular bone distribution in the femoral neck in osteoporosis and osteoarthritis / H. Blain, P. Chavassieux, N. Portero-Muzy, F. Bonnel // Bone. – 2008. – № 43 (5). – P. 862–868.

Отримано 25.09.13

УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ У ДІТЕЙ З ОБТЯЖЕНИМ АЛЕРГОЛОГІЧНИМ АНАМНЕЗОМ

УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ У ДІТЕЙ З ОБТЯЖЕНИМ АЛЕРГОЛОГІЧНИМ АНАМНЕЗОМ – Прояви уражень слизової оболонки порожнини рота при гострих вірусних інфекціях респіраторного тракту в дітей, нашої уваги привертають, приводять до маніфестації клінічних проявів алергії.

ПОРАЖЕННЯ СЛИЗИСТОЇ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ОСТРЫХ РЕСПІРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ С ОТЯГОЩЕННЫМ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ – Проявления поражений слизистой оболочки полости рта при острых вирусных инфекциях респіраторного тракта у детей, наслаиваясь на аллергические реакции, приводят к манифестации клинических проявлений аллергии.

LESIONS OF THE ORAL MUCOSA IN ACUTE RESPIRATORY VIRAL TRACT INFECTIONS IN CHILDREN WITH PRONE ALLERGIC REACTION – Manifestations of lesions of the oral mucosa in acute viral respiratory tract infections in children, the layering of allergic reactions through activation of pathological processes lead to the manifestation of clinical symptoms of allergy.

Ключові слова: слизова оболонка порожнини рота, гострі респіраторні вірусні інфекції, алергічні реакції, неспецифічний імунітет.

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, острые респіраторные вирусные инфекции, аллергологический анамнез, неспецифический иммунитет.

Key words: oral mucosa, acute respiratory viral infection, allergic reactions, nonspecific immunity.

ВСТУП Найпоширенішими в дитячому віці є гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), на долю яких припадає до 90 % всіх зареєстрованих захворювань [7, 9, 12], причому діти, схильні до алергічних реакцій, хворіють на ГРВІ частіше та у тяжчій формі [1, 11, 13, 19, 20, 22]. Оскільки ГРВІ мають здатність індукувати синтез імуноглобуліну Е та утворення специфічних ІgЕ-антитіл, то при контакті з респіраторною вірусною інфекцією у дітей з обтяженим алергологічним анамнезом можуть обтяжитись алергічні симптоми [1, 3, 11, 13, 19].

Разом з тим, результати численних досліджень [2, 5, 8, 18, 25] показали, що в організмі хворих на алергію дітей наявний постійний рівень мінімального персистуючого запалення, яке характеризується інфільтрацією тканин еозинофілами, нейтрофілами тощо. Вказані зміни відіграють важливу роль у підвищеній сприйнятливості дітей до респіраторної інфекції та зростанні ймовірності захворювання, а також значною мірою пояснює схильність хворих на алергію до частих епізодів ГРВІ [17, 21, 23, 24]. Проте питання клінічних проявів ГРВІ у дітей з обтяженим алергологічним анамнезом залишаються актуальними проблемами педіатрії [6, 7, 16].

Метою дослідження було виявити взаємозв'язок клінічних проявів уражень слизової оболонки порожнини рота при гострих респіраторних вірусних інфекціях у дітей з обтяженим алергологічним анамнезом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для типової клінічної картини ГРВІ, як відомо [9], характерне поєднання двох провідних синдромів – загальної інтоксикації і катаральних явищ верхніх дихальних шляхів, і залежно від їх вираження, характеру ускладнень за ступенями тяжкості перебігу захворювання у дітей з обтяженим алергологічним анамнезом виділяли легку (35 осіб), середньотяжку (76 осіб) та тяжку форми (43 осіб).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У перший день захворювання симптоми загальної інтоксикації були максимально виражені: явища інтоксикації організму хворих дітей домінували над катаральним симптомом. В наступні дві–три доби уражалась слизова оболонка порожнини рота (СОПР), однак ці зміни не мали строго специфічного характеру, їх вираження визначали тяжкістю перебігу ГРВІ. При огляді порожнини рота привертала увагу гінгівіт, переважно катаральний (70,8 % випадків), значно рідше – гіпертрофічний та виразково-некротичний (20,1 та 9,1 % випадків відповідно). СОПР гіперемована, набрякла, судинний малюнок посилений, відмічаються геморагії, переважно на слизовій м'якого піднебіння, піднебінних дужок. Елементи ураження – афти – виявлялись в 23,3 % дітей, хворих на ГРВІ, як правило, при тяжкій формі захворювання, причому в дітей з обтяженим алергологічним анамнезом. Елементи ураження частіше поодинокі, рідше – множинні, розміром 1–5 мм у діаметрі, без схильності до злиття. Локалізуються афти на різних ділянках слизової оболонки порожнини рота – м'якому та твердому піднебінні, язика (боковій поверхні та кінчику), слизовій оболонці губ, щік, ясен. Наліт на поверхні афт жовто-білого чи сіруватого кольору, при знятті оголюється болюча ерозивна поверхня.

У всіх обстежених відмічали гіпосалівацію: слина в'язка, тягуча, з неприємним запахом. Язик покритий біло-сірим нальотом, який знімався з деяким зусиллям, на різних ділянках спинки язика спостерігали десквамацію епітелію.

У дітей із схильністю до алергічних уражень в 15,5 % випадків діагностували медикаментозний стоматит, який обтяжував перебіг вірусного захворювання. На червоній каймі губ та шкірі приротової ділянки у цих хворих відмічали сухість, тріщини, в частини дітей (13,6 % випадків) були наявні кров'яністі кірочки, а в деяких випадках (3,2 % із числа обстежених) міхурці із серозним вмістом локалізувались в ділянці кутів рота.

Клінічним проявам ГРВІ у дітей з обтяженим алергологічним анамнезом відповідали результати лабораторного дослідження. На даний час встановлено, що у дітей, схильних до алергічних реакцій, характерним є послаблення протівірусного та протимікробного захисту, що зумовлює часті епізоди ГРВІ [4, 14, 15].

Напруженість неспецифічного імунітету, яку оцінювали за станом колонізаційної резистентності СОПР, індексом колонізації букальної епітелію, показала

наступне. При легкому перебігу ГРВІ в групі обстежених дітей суттєвих змін не виявляли, відбувалось тільки кількісне збільшення аутохтонної флори ротової порожнини, індекс колонізації букального епітелію був дещо нижчим, ніж при перебігу ГРВІ у формі середньої тяжкості. При середньотяжкій формі захворювання у 24,50 % обстежених хворих з порожнини рота виділялись умовно-патогенні та патогенні мікроорганізми – золотистий стафілокок, β -гемолітичний стрептокок, кишкова паличка, гриби роду *Candida*; індекс колонізації букального епітелію становив 1,07. Тяжка форма ГРВІ характеризувалась наявністю асоціації патогенних мікроорганізмів з грибами роду *Candida* та суттєвим зменшенням індексу колонізації букального епітелію (0,89).

Відомо, що алергія як преморбідний фон у дітей, хворих на ГРВІ, нерідко визначає особливості перебігу патологічних станів та підвищує ризик виникнення алергічних реакцій на застосовувані медикаменти [6, 7, 10, 11]. Виходячи із сказаного вище, лікування основного вірусного захворювання включало, крім засобів місцевої противірусної дії, застосування гіпосенсибілізуючої терапії. В результаті проведеного нами дослідження показано, що подвійна дія (антигістамінна та протизапальна) полегшує ураження слизової порожнини рота при ГРВІ та зменшує тяжкість алергічних реакцій у випадку їх виникнення.

ВИСНОВКИ Розвитку клінічних симптомів алергічних реакцій сприяє спадкова схильність до алергії, яка провокує проникнення респіраторних вірусів.

У дітей раннього віку респіраторна вірусна інфекція може провокувати виникнення алергічних станів, що, очевидно, пов'язано з мінімальним персистуючим алергічним запаленням дихальних шляхів. У свою чергу, ГРВІ, нашаровуючись на алергічні реакції через активізацію цитопатологічних процесів, приводять до маніфестації клінічних проявів алергії. Хоча ураження СОПР у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом не має специфічних клінічних проявів, проте при потраплянні в організм алергенів, якими можуть бути і респіраторні віруси та їх токсини, розвивається запальний процес, що проявляється у вигляді виражених алергічних реакцій.

Перспективи подальших розробок у даному напрямку Подальші дослідження будуть направлені на вивчення мікробіоценозу порожнини рота у дітей при ГРВІ, колонізаційної резистентності СОПР, активності лізоциму змішаної слини тощо.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Особенности показателей иммунитета больных бронхиальной астмой в сочетании с аллергическими риносинусопатиями / В. Н. Бобырев [и др.] // Иммунология та алергологія. – 2005. – № 3. – С. 68.
2. Бородай Н. В. Морфофункціональні особливості слизової оболонки порожнини рота та зміни в ній при різних патологічних процесах / Н. В. Бородай // Лабораторная диагностика. – 2001. – № 1. – С. 49–54.
3. Булгакова В. А. Значение вирусной инфекции при аллергических болезнях у детей и подростков. В кн.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения; под ред. Ю. Л. Мизерницкого и А. Д. Царегородцева / В. А. Булгакова, И. И. Балаболкин, Т. Б. Сенцова. – М. – 2006. – Вып.6. – С. 106–115.
4. Волянська Л. А. Стан біотопу ротоглотки у дітей з частими респіраторними захворюваннями / Л. А. Волянська, Л. Б. Романюк, Р. Н. Калатай // Перинатология и педиатрия. – 2009. – № 3 (39). – С. 160–161.
5. Гемонов В. В. Защитные свойства поверхностных слоев эпителия слизистой оболочки полости рта / В. В. Гемонов, М. А. Могильный // Стоматология. – 2003. – Т. 25, № 3. – С. 4–6.
6. Симптоматическое применение антигистаминных препаратов при острых респираторных заболеваниях у детей / Н. А. Геппе, М. Н. Снегочкая, Н. Г. Колосова [и др.] // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 3. – С. 86–89.
7. Заплатников А. Л. Иммунопрофилактика и иммунотерапия острых респираторных инфекций у детей / А. Л. Заплатников // Леч. врач. – 2006. – № 9. – С. 50–56.
8. Коровина Н. А. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. / Н. А. Коровина, А. Л. Заплатников. – М. : Медпрактика, 2004. – 114 с.
9. Кушнарева М. В. Особенности иммунного ответа слизистых оболочек дыхательных путей у недоношенных детей с пневмониями / М. В. Кушнарева, Г. М. Дементьева, Т. В. Виноградова // Педиатрия. – 2002. – № 1. – С. 13–18.
10. Ласица О. І. Алергологія дитячого віку / О. І. Ласица, Т. С. Ласица, С. М. Недельська. – К. : Книга плюс, 2004. – 367 с.
11. Некоторые аспекты терапии острых респираторных заболеваний у детей с аллергией / Э. Э. Локшина, О. В. Зайцева, С. В. Зайцева [и др.] // Леч. врач. – 2012. – № 3. – С. 50–56.
12. Маричев І. Л. Вплив інфекційних агентів на формування імунodefіцитних станів / І. Л. Маричев // Вісник проблем біології і медицини. – 1999. – № 11. – С. 64–67.
13. Мостовой Ю. М. Антибиотикотерапия при бронхиальной астме / Ю. М. Мостовой // Укр. пульмонолог. журнал. – 2000. – № 2. – С. 37–40.
14. Микробиоценоз полости рта в норме и патологии / И. И. Олейник, В. Н. Покровский, В. И. Царев [и др.] // Медицинские аспекты микробной экологии. – М., 1992. – С. 61–64.
15. Покровский В. Н. Медицинская микробиология / В. Н. Покровский, О. К. Поздеев. – М. : Медицина, 1999. – 1183 с.
16. Савичук Н. О. Новый фармако-терапевтический подход к лечению хронических стоматитов / Н. О. Савичук, А. В. Савичук, А. В. Пьянкова // Современная стоматология. – 2008. – № 4. – С. 14–18.
17. Стефани Д. В. Иммунология и иммунопатология детского возраста / Д. В. Стефани, Ю. Е. Вельтищев. – М., 1996. – 384 с.
18. Чернушенко Е. Ф. Иммунология бронхиальной астмы / Е. Ф. Чернушенко // Укр. пульмонолог. журнал. – 2000. – № 2 (додаток). – С. 18–22.
19. British Society for Allergy and Clinical Immunology ENT Sub-Committee. Rhinitis – Management Guidelines. - Dunitz., London. UK. – 2000. – 638 p.
20. Eder W. The Asthma Epidemic / W. Eder, M. J. Ege, E. Mutius // NEJM, 2006. – Vol. 355, № 21. – P. 2226–2235.
21. Gern J. E. Rhinovirus respiratory infections and asthma / J. E. Gern // American Journal of Medicine, 2002. – Vol. 112, Suppl. 6A. – P. 19–27.
22. Mutius E. Infection: friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence / E. Mutius // Eur. Respir. J., 2001. – Vol. 18. – P. 872–881.
23. Peebles R. S. Respiratory viruses and asthma / R. S. Peebles, T. V. Hartert // Current Opinion in Pulmonary Medicine, 2000. – Vol. 6(1). – P. 10–14.
24. Revillard J.P. Mecanismes de defense contre les infections virales / J.P. Revillard // Infect.et immunol., 2004. – № 2. – P. 55–73.
25. Sissons J. G. P. Viruses. In: Clinical aspects of immunology / J. G. P. Sissons, L. K. Borysiewicz; Ed by P. J. Lachmann // Fifth edition. – 2003. – Vol. 3. – P. 1497–1518.

Отримано 14.10.13

АНАЛІЗ МОНОЦИТОГРАМИ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГРВІ

АНАЛІЗ МОНОЦИТОГРАМИ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГРВІ – У результаті проведених досліджень встановлено, що із збільшенням тяжкості перебігу ГРВІ спостерігають пригнічення моноцитарної системи, яке виражається у різкому зменшенні як промоноцитів, так і власне моноцитів, що підтверджується значним зниженням значень індексів їх проліферації та диференціації.

АНАЛИЗ МОНОЦИТОГРАММЫ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОРВИ – В результате проведенных исследований установлено, что с увеличением тяжести течения ОРВИ наблюдается угнетение моноцитарной системы, которое выражается в резком уменьшении как промоноцитов, так и собственно моноцитов, что подтверждается значительным снижением значений индексов их пролиферации и дифференциации.

ANALYSIS OF THE MONOCYTOGRAM IN CHILDREN WITH SARS – As a result, found that with increasing severity of SARS observed inhibition of monocyte system, which is reflected in the sharp decrease as promonocytes, and actually monocytes, as evidenced by a significant decrease in indexes of proliferation and differentiation.

Ключові слова: респіраторна вірусна інфекція, діти, моноцитограма.

Ключевые слова: респіраторная вирусная инфекция, дети, моноцитограмма.

Key words: respiratory viral infection, children, monocytoqram.

ВСТУП Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) – велика група етіологічно неоднорідних гострозаразних вірусних захворювань, що характеризуються загальними симптомами інфекційного токсикозу з переважним ураженням слизових оболонок дихальних шляхів [1, 2, 14]. Щорічно в країнах світу реєструють від 10 до 130 млн випадків захворювання на грип та ГРВІ. В Україні на грип та ГРВІ щороку хворіє близько 11–13 млн осіб, що складає 95 % усіх зареєстрованих випадків інфекційних захворювань [1, 11]. ГРВІ в структурі дитячих інфекцій посідає перше рангове місце. Майже 90 % дітей хворіють на ГРВІ щороку.

Без сумніву, підвищена сприйнятливність до інфекцій дихальних шляхів має тісний зв'язок з різними функціональними механізмами [1, 3, 12]. Сприйнятливність до грипу висока, загальна, за винятком дитячого віку до 6 місяців, які мають пасивний імунітет, переданий від матері [2, 16, 18]. Постійно циркулюючи серед населення, вірус грипу уражає всі вікові групи людей. Масовість захворювання на грип пояснюється легким шляхом передачі інфекції, коротким інкубаційним періодом, мінливістю антигенної структури збудника, нетривалим типоспецифічним імунітетом [9, 17].

У нормі існує баланс між факторами зовнішнього середовища та захисною системою організму. Проте ця рівновага доволі нестійка і за певних умов у дитячому ранньому віку, наприклад при переохолодженні, забрудненні повітря, вірусній інфекції, може порушуватись, що призводить до розвитку патологічного процесу, в основі якого лежить запалення [6].

Як відомо, запалення – найдавніша і складна судинно-мезенхімальна реакція на пошкодження, направ-

лена не тільки на ліквідацію пошкоджувального агента, але й на відновлення пошкодженої тканини. Суть запалення полягає в унікальній реакції термінальних судин та сполучної тканини і забезпечується участю всіх систем захисту організму, який визначають неспецифічні фактори та імунологічна реактивність [6, 18].

На обов'язковий компонент запалення – альтерацію – виникає судинно-мезенхімальна реакція, яка і складає суть запалення, причому пошкодження та медіатори запалення нерозривні. Як відомо, виділяють плазмові (циркулюючі) медіатори, представлені калікреїн-кініновою системою, системою комплементу та системою згортання крові та клітинні (локальні) медіатори, пов'язані з лаброцитами, тромбоцитами, базофілами, поліморфноядерними лейкоцитами (ПЯЛ), макрофагами, лімфоцитами та ін. Однак ці медіатори тісно співпрацюють, що дозволяє циркулюючим медіаторам забезпечити підвищення судинної проникності та активацію хемотаксису ПЯЛ для фагоцитозу і внутрішньосудинну коагуляцію у вогнищі запалення – для обмеження збудника і самого вогнища запалення [6, 9, 15, 19].

Проте, не дивлячись на принципові відмінності, неспецифічні неімунні фактори захисту, перш за все фагоцитоз, беруть участь в становленні імунітету при запаленні. Разом з тим, не зважаючи на неспецифічність самого процесу фагоцитозу, що здійснюється ПЯЛ та моноцитарними фагоцитами – макрофагами, місце фагоцитозу в системі імунітету визначається тим, що фагоцити, особливо макрофаги, беруть участь у переробці їх в імуногенну форму. Фагоцитоз доповнює і форми реакцій імунологічної реактивності, оскільки місце макрофагів у системі імунітету визначається також участю Т- і В-лімфоцитів у кооперації, необхідній для становлення імунної відповіді [19].

Основну роль в пригніченні активності внутрішньоклітинних вірусів відіграють сенсibilізовані Т-лімфоцити, що, взаємодіючи із зараженими клітинами, виділяють лімфотоксини, які паралізують поділ клітин, а згодом їх руйнують. В той же час, продукуючи інші цитокіни, Т-лімфоцити підвищують фагоцитарну активність макрофагів [20].

Регулятором клітинних медіаторів вважають монокіни макрофагів, які здатні керувати диференціюванням гранулоцитів і моноцитів із стовбурової клітини, а також проліферацією цих клітин, тобто є регуляторами фагоцитозу. Фагоцитарна недостатність макрофагів визначає утворення в них епітеліоїдних та гігантських клітин, які втрачають фагоцитарні функції, в результаті чого запальна реакція стає дефективною за можливістю реалізувати кінцеву мету [19–21].

Послідовність процесів в імунологічній системі, які відбуваються після контакту з антигеном і приводять до формування імунітету, починається із неспецифічної передстадії – фагоцитозу антигена гранулоцитами (мікрофагами) і моноцитами (макрофагами). Після передачі антиген-інформації настає перша специфі-

чна стадія – клітинні реакції з переважною участю лімфоцитів. Після трансформації ранніх імунітоцитів у пізні (плазматичні клітини) настає друга специфічна стадія – гуморальні реакції з утворенням вільних антитіл. Велике значення має також активація неспецифічних факторів захисту, зокрема фагоцитарної активності макрофагів, що часто спостерігають при вірусній інфекції [5, 7, 8].

Встановлено, що загальнотоксична дія вірусу грипу пригнічує як клітинну, так і гуморальну ланки імунітету, що, поряд з усуненням захисної функції поверхневого епітелію і депресією місцевих факторів імунного захисту, сприяє активації бактеріальної інфекції, що сапрофітує в порожнині рота та дихальних шляхах, перш за все запалення при ГРВІ захоплює клітини поверхневих шарів СОПР та дихальних шляхів, розвивається місцева запальна реакція, однак вона може не обмежитись поверхневими шарами, а призвести до глибокого пошкодження епітелію порожнини рота та дихальних шляхів, ускладнюючи перебіг захворювання [4, 12, 16].

Результати ряду досліджень показують, що найчастіше ослаблення імунітету супроводжується, окрім дефіциту IgA, недостатнім виробленням інтерферону, також порушенням клітинно-опосередкованого імунітету (наприклад зміни субпопуляцій лімфоцитів), зниженням хемотаксису нейтрофілів. Разом з тим, у противірусному імунітеті істотним фактором є макрофаги, які беруть участь в імунній стимуляції, розпізнаванні антигена, регуляції проліферації і диференціюванні лімфоцитів, моноцитів [5, 13]. Крім того, вони активно допомагають руйнувати та видаляти із організму чужорідні антигени. Цитотоксична активність макрофагів має неспецифічний характер і проявляється на ранніх стадіях інфекційного процесу [5, 10, 20].

Клітинний імунітет, як відомо, відіграє більш важливу роль при вірусних інфекціях, ніж гуморальний. Лише частина вірусів швидко руйнує уражені ними клітини, більшість же вірусів не викликає негайної їх загибелі, тому заражені клітини стають мішенню для цитолітичної дії Т-ефекторів, природних кіллерів та макрофагів.

Таким чином, приведені дані літератури свідчать про значні зміни системи факторів неспецифічної резистентності організму при вірусній інфекції, зокрема порушення клітинно-опосередкованого імунітету, зміни субпопуляцій лімфоцитів, зниження хемотаксису нейтрофілів тощо. Очевидно, при взаємодії організму з вірусами – збудниками ГРВІ, механізми неспецифічного захисту не завжди здатні протистояти їх патогенному впливу.

Зважаючи на окреслені проблеми, актуальним є вивчення патогенетичних механізмів виникнення та перебігу ГРВІ у дітей, обґрунтування ефективних систем імунного захисту організму дітей до грипу та ГРВІ. Вивчення процесів активації неспецифічних факторів захисту, зокрема фагоцитарної цитотоксичної активності макрофагів, що проявляється на ранніх стадіях інфекційного процесу при респіраторній вірусній інфекції, визначило доцільність нашого дослідження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведене нами клініко-лабораторне дослідження включало вивчення моноцитограми периферичної крові дітей, хворих на ГРВІ

як одного з тестів, що виявляє динамічні зміни в організмі дитини, характеризує здійснення фагоцитарної функції моноцитів та добре відображає реактивність організму на розвиток запалення [1, 4, 7, 8, 10].

Моноцитограму периферичної крові та розрахунок різних форм моноцитів досліджували за загальноприйнятими гематологічними методиками у 147 хворих на ГРВІ дітей, віком від 6 місяців до 5 років; з них легку форму перебігу діагностовано в 51 дитини, форму середньої тяжкості – у 64 дітей, тяжку форму – в 32 дітей. Контрольну групу склали 30 здорових дітей відповідних вікових груп. Вивчення показників моноцитограми дітей, хворих на ГРВІ, проводили із врахуванням динамічності клітинних елементів крові у віковому аспекті, проводячи розрахунок абсолютного числа моноцитів. Відсоткове відношення різних видів моноцитів (моноцитограма) визначали за методом О. П. Григорової [5], згідно з класифікацією якої клітини розподіляються наступним чином: 1) монобласт – велика клітина з крупним незрілим ядром; 2) промоноцит – клітина з круглим ядром; 3) власне моноцит – клітина з бобоподібним ядром; 4) поліморфмоноцит – клітина з поліморфним ядром.

Визначали також індекс проліферації та диференціації моноцитів як показника стану життєдіяльності в клітинах моноцитарної системи. Індекс проліферації визначали як відношення кількості промоноцитів до кількості поліморфмоноцитів, індекс диференціації – відношення кількості моноцитів до тієї ж кількості поліморфмоноцитів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Оскільки будь-яке вогнище запалення в організмі людини викликає активацію моноцитопоезу внаслідок посиленої проліферативної активності імунітокомпетентних клітин, першими у вогнищі пошкодження завжди з'являються нейтрофільні гранулоцити, які активно стимулюють появу там моноцитів, лімфоцитів, еозинофілів [10, 13, 18]. Під впливом невстановлених факторів моноцити в тканинах диференціюються в органо- і тканінноспецифічні макрофаги. Серед клітин периферичної крові моноцити є носіями найбільшої активності дегідрогеназ, що свідчить про інтенсивність процесів дихання і гліколізу, необхідних для здійснення фагоцитарної функції моноцитів [15, 17].

Вивчення моноцитограми здорових дітей показало, що кількість моноцитів у них складає $(0,53 \pm 0,002) \times 10^9/\text{л}$, з яких промоноцитів – $(23,0 \pm 0,33) \%$, власне моноцитів – $(29,83 \pm 0,40) \%$, поліморфно-ядерних моноцитів – $(47,21 \pm 0,47) \%$. Індеси проліферації та диференціації моноцитів у контрольній групі дітей становлять 0,48 та 0,58 відповідно.

Порівняльний аналіз клінічної картини захворювання та змін моноцитограми при легкому перебігу ГРВІ показав, що на 100 порахованих моноцитів $(24,1 \pm 0,30) \%$ припадає на промоноцити, $(34,7 \pm 0,24) \%$ – на власне моноцити, $(41,2 \pm 0,21) \%$ – на поліморфно-ядерні моноцити. При підрахунку індексів проліферації та диференціації встановлено, що у дітей з легкою формою перебігу ГРВІ індекс проліферації становить 0,58, а індекс диференціації – 0,84, що вказує на активацію моноцитарної ланки імунітету.

При вивченні моноцитограм дітей із середньотяжкою формою ГРВІ встановлено зміни в бік зменшен-

ня кількості промоноцитів та власне моноцитів. Показники моноцитограми при цій формі ГРВІ становлять: промоноцитів – (18,16±0,41) %, власне моноцитів – (27,61±0,61) %, поліморфно-ядерних моноцитів – (54,33±0,96) %. Що стосується індексів проліферації та диференціації, то при середньотяжкій формі перебігу ГРВІ значення індексів суттєво змінюється – індекс проліферації складає 0,34, індекс диференціації – 0,51.

Співставлення клінічної картини захворювання та змін моноцитограми дітей при тяжкій формі ГРВІ показало, що промоноцити складають (10,26±0,41) %, власне моноцити – (16,81±0,61) %, поліморфно-ядерні – (72,93±0,96) %. Кількість промоноцитів у цій групі обстежених зменшується в окремих випадках до 9 %, а кількість поліморфно-ядерних моноцитів значно збільшується, досягаючи 76 %. Із збільшенням тяжкості захворювання суттєво змінюється значення індексів, що виражається в різкому зменшенні як промоноцитів, так і власне моноцитів. Так, індекс проліферації у цій групі обстежених складає 0,18, індекс диференціації – 0,23.

При співставленні тяжкості захворювання на ГРВІ у дітей із змінами моноцитограми при цьому виявлено, що співвідношення між окремими моноцитами достовірно (всі різниці достовірні у межах $p < 0,01$) змінюється залежно від ступеня тяжкості захворювання. Отримані дані можуть свідчити про те, що із збільшенням тяжкості захворювання спостерігають пригнічення моноцитарної системи, яке виражається у різкому зменшенні як промоноцитів, так і власне моноцитів, що підтверджується також значним зниженням значень індексів проліферації та диференціації. Таким чином, проведені дослідження показали відповідність клінічного перебігу ГРВІ із змінами складових компонентів моноцитограми.

ВИСНОВКИ У результаті проведених досліджень встановлено, що при легкому перебігу ГРВІ збільшується кількість промоноцитів та зменшується кількість поліморфномоноцитів; при тяжкій формі – навпаки, що є прогностично несприятливою ознакою і вказує на тяжкість патологічного процесу. Отже, при легкій формі захворювання зміни моноцитограми перебігають на фоні моноцитозу, що, очевидно, може свідчити про активацію моноцитарно-макрофагальної системи. Що стосується перебігу ГРВІ у тяжкій формі, то зниження процесів проліферації та диференціації відповідає стану моноцитопенії, що є несприятливою ознакою і вказує на тяжкість патології.

Наведені дані слугують переконливим підтвердженням актуальності та практичної доцільності оптимізації системи імунного захисту організму дітей до грипу і ГРВІ та створення оптимізованих схем лікування та профілактики даних патологічних станів.

Перспективи подальших розробок Подальші дослідження будуть спрямовані на визначення можливої взаємодії представників ефекторної та афекторної клітинних ланок імунного реагування, яке відображається певним чином співвідношенням лімфоцитів та моноцитів периферичної крові.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антипкін Ю. Г. Актуальні питання вакцинації дітей / Ю. Г. Антипкін // Перинатологія і педіатрія. – 2008. – № 4. – С. 11–12.
2. Беляев Е. Н. Санитарно-эпидемиологическое благополучие как составная часть проблемы охраны здоровья населения России / Е. Н. Беляев // Здравоохр. Рос. Федерации. – 1992. – № 11–12. – С. 5–7.
3. Вотяков В. И. Патогенез и терапия персистентных инфекций, протекающих с синдромом иммунодефицитов / В. И. Вотяков, А. Г. Коломиец // Клин. медицина. – 1991. – № 5. – С. 29–37.
4. Голик В. П. Особенности гемогаммы у больных острыми язвенно-некротическими гингивостоматитами / В. П. Голик, А. Н. Зосимов, В. В. Ткаченко // Вісник стоматології. – 1998. – № 2. – С. 27–29.
5. Григорова О. П. Роль моноцитарной системы в реактивности организма: медгиз / О. П. Григорова. – М., 1958. – 106 с.
6. Гусев Е. Ю. Варианты развития острого системного воспаления / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко, В. А. Черешнев // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 9–17.
7. Земсков А. М. Доступные методы оценки и коррекции иммунных нарушений у больных / А. М. Земсков, В. М. Земсков, В. И. Золотодов // Клинич. лаборат. диагностика : медицина. – 1997. – № 3. – С. 3–4.
8. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Минск, 2000. – С. 311–446.
9. Кетлинский С. А. Иммунология для врача / С. А. Кетлинский, Н. М. Калинина. – СПб. : Гиппократ, 1998. – 156 с.
10. Кровь и инфекция / Козинец Г. И., Высоцкий В. В., Погорелов В. М. [и др.]. – М. : Триада-Фарм, 2001. – 137 с.
11. Крамарев С. А. Епідемія грипу в Україні / С. А. Крамарев // Наук.-практ. журн. для педіатрів "З турботою про дитину". – 2010. – № 1. – С. 9.
12. Маричев І. Л. Вплив інфекційних агентів на формування імунodefіцитних станів / І. Л. Маричев // Вісник проблем біології і медицини. – 1999. – № 11. – С. 64–67.
13. Мироненко Л. Г. Інформативність гематологічних індексів при різних формах дифтерійної інфекції / Л. Г. Мироненко, Т. О. Чумаченко, Ю. В. Мироненко // Лаб. диагностика. – 2000. – № 4. – С. 33–35.
14. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. – Научно-практическая программа Союза педиатров России. – М., 2002.
15. Стефани Д. В. Иммунология и иммунопатология детского возраста / Д. В. Стефани, Ю. Е. Вельтищев. – М., 1996. – 384 с.
16. Таточенко В. К. Препараты для симптоматического лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей / В. К. Таточенко // Вопр. современной педиатрии. – 2004. – № 3. – С. 112–114.
17. Учайкин В. Ф. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей: применение иммуномодуляторов для лечения и профилактики / В. Ф. Учайкин // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 127–132.
18. Хайтов Р. М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р. М. Хайтов, Б. В. Пинегина // Клинич. медицина. – 2001. – № 5. – С. 5–7.
19. Цинзерлинг А. В. Современные инфекции / А. В. Цинзерлинг. – СПб. : Сотис, 1993. – 287 с.
20. Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in paediatric patients. Arzheim.-Forsch / P. Careddu, V. Mei, V. Venturoli, A. Corsini // Drug Res. – 1994. – 44 (Suppl2) (12A). – P. 1485–1489.
21. Darville T. Intravenous immunoglobulin (IVIg) modulates cord blood monocyte tumor necrosis factor-alpha (TNF) production in vitro / T. Darville, D. R. Tabor, R. F. Jacobs // Pediatr. Res. – 2003. – Vol. 33, № 4. – P. 282–284.

Отримано 04.09.13

ХІРУРГІЯ

УДК 616.13-005.4-02:617.586:616.379-008.64]-089

©М. Ю. Крицак

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

ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ НИЖНИХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ СТОПИ ДІАБЕТИКА

ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ НИЖНИХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ СТОПИ ДІАБЕТИКА – Проліковано 67 пацієнтів з ішемічною та змішаною формами синдрому стопи діабетика. Всіх пацієнтів поділили на дві групи. У першу групу входило 36 осіб, які отримували загальноприйняте лікування, в другу групу – 31, яким поряд із загальноприйнятим лікуванням проводили курс внутрішньоартеріального введення алпростану. В обох групах досліджували швидкість та об'єм артеріального припливу та венозного відтоку до та після лікування. При порівнянні результатів у другій групі виявлено кращі результати, ніж у першій групі.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ СТОПЫ ДИАБЕТИКА – Пролечено 67 пациентов с ишемической и смешанной формами синдрома стопы диабетика. Все пациенты разделены на две группы. В первую группу вошли 36 человек, получавших общепринятое лечение, во вторую группу – 31, которым наряду с общепринятым лечением проводился курс внутриа-ртериального введения алпростана. В обеих группах исследовались скорость и объем артериального притока и венозного оттока до и после лечения. При сравнении результатов во второй группе выявлено лучшие результаты, чем в первой группе.

TREATMENT OF CHRONIC LOWER LIMB ISCHEMIA IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME – 67 patients with ischemic and mixed forms of diabetic foot syndrome were treated. All patients were divided into two groups. The first group consisted of 36 people who received the conventional treatment. The second group consisted of 31 people who along with the conventional treatment received the intra-arterial course of alprostan. The speed and volume of arterial inflow and venous outflow before and after treatment were studied in both groups. When comparing the outcomes better results were observed in the second group.

Ключові слова: синдром стопи діабетика, хронічна ішемія нижніх кінцівок.

Ключевые слова: синдром стопы диабетика, хроническая ишемия нижних конечностей.

Key words: diabetic foot syndrome, chronic lower limb ischemia.

ВСТУП Синдром стопи діабетика – патологічний стан стопи при цукровому діабеті, що виникає на ґрунті ураження периферичних нервів, стінки судин, кісток і суглобів, та являє безпосередню загрозу розвитку виразково-некротичних процесів [1, 4]. Патогенетична роль ангіо- та нейропатій у формуванні синдрому діабетичної стопи полягає у розвитку процесів гіпоксії, ішемії тканин і перетворенні компенсаторної судинної реакції в патологічну за рахунок розкриття і подальшого паралічу артеріовенозних шунтів [2].

Проблема лікування хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок у хворих із синдромом діабетичної стопи зумовлена складністю механізмів розвитку, різноманітністю клінічних проявів хвороби та її уск-

ладнень. У більшості пацієнтів з цукровим діабетом має місце тяжка діабетична полінейропатія, тому біль в спокою у них може бути зовсім відсутнім. Встановлено, що лише у 15 % хворих на ЦД, які перенесли високу ампутацію, був присутній синдром кульгавості [2, 3]. В такому випадку розвиток дисемінованого облітеруючого процесу в магістральних артеріях гомілки і стопи або гнійно-некротичного ураження тканин в більшості випадків не дозволяє широко виконувати у діабетиків реконструктивні операції на судинах. Поперекова симпатектомія у таких хворих ефективна лише на початкових стадіях ішемії і не запобігає розвитку гангрені [1, 3].

Метою дослідження стало покращення результатів лікування гнійно-септичних ускладнень синдрому стопи діабетика.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У групу дослідження увійшло 67 пацієнтів, які страждають від цукрового діабету 2 типу, з компенсованим вуглеводним обміном. Вік хворих коливається від 32 років до 61 року. Пацієнтів жіночої статі було 39 (58,20 %), чоловічої статі – 28 (41,79 %). У дослідження включено лише хворих з ішемічною та змішаною формою синдрому стопи діабетика (ССД).

Всіх пацієнтів (методом випадкової вибірки) поділено на дві групи. У першу групу було включено 36 осіб, які одержували загальноприйняте лікування щодо синдрому діабетичної стопи. У другу групу дослідження було включено 31 особу, якій на ґрунті загальноприйнятого лікування проводили курс внутрішньоартеріального введення алпростану.

До групи порівняння увійшло 73 пацієнти, які знаходилися на лікуванні в терапевтичному, урологічному та хірургічному відділеннях з діагнозами хронічного бронхіту, хронічного гастриту, сечокам'яної хвороби, жовчнокам'яної хвороби (табл. 1).

Загальноприйняте лікування синдрому діабетичної стопи включало: цукрознижувальні препарати для досягнення оптимального рівня глікемії, антикоагулянти для корекції ішемії нижніх кінцівок, препарати, що покращують метаболізм в зоні ішемії. Для корекції діабетичної нейропатії застосовували препарати альфа-ліпоєвої кислоти, вітаміни групи В.

Відносний дефіцит кровопостачання стопи, який визначається дистальним розташуванням, в несприятливих умовах швидко стає патологічним. Незважаючи на достатній обсяг даних щодо патогенезу, діагностики, методів лікування та профілактики пізніх ускладнень цукрового діабету, статистика із кількості ампутацій нижніх кінцівок є невтішною [1, 3, 4].

Таблиця 1. Поділ хворих відповідно до класифікації Meggitt-Wagner

Форма синдрому стопи діабетика	Кількість хворих									
	перша група					друга група				
	0-I ступінь	II ступінь	III ступінь	IV ступінь	V ступінь	0-I ступінь	II ступінь	III ступінь	IV ступінь	V ступінь
Змішана	0	3	6	6	2	0	0	4	5	2
Ішемічна	0	2	8	7	2	0	1	5	11	3
Всього	36					31				
Група порівняння	73									

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При порівнянні даних УЗД ангіосканування апаратом Aloka SSD-2000 (лінійний датчик 7,5 Mhz) у пацієнтів із ССД і у хворих з групи порівняння були виявлені такі особливості. При синдромі діабетичної стопи спостерігається зниження швидкості й об'єму артеріального припливу, що є наслідком підвищення його опору. Це зумовлено звуженням просвіту артерій внаслідок проліферації і гіалінізації інтими, зниженням еластичності судинної стінки або переважанням ефектів симпатичної нервової системи на стінки артерій порівняно з парасимпатичною нервовою системою [1, 3].

При синдромі діабетичної стопи, з одного боку, виникає невідповідність між припливом артеріальної крові до тканин і їх потребою в ній, тобто ішемія, із розвитком вторинного ішемічного стазу. З іншого боку, в тканинах розвивається первинний лімфатичний і венозний стаз – значне уповільнення відтоку венозної крові й лімфи – набряк тканин.

Запускається порочне коло – ішемія, порушення венозного і лімфатичного відтоку призводять до набряку тканин стопи, а набряклість тканин – до значного звуження просвіту мікросудин внаслідок їх стиснення. Розвивається капіляротрофічна недостатність. Відбувається відкриття артеріоловеноулярних шунтів і скидання крові з артеріол у венули, мінаючи капілярну систему мікроциркуляторного русла. Порівняння показників гемодинаміки пацієнтів з групи порівняння і хворих із ССД представлено в таблиці 2.

При дослідженні венозної системи в групі пацієнтів, які отримували тільки загальноприйняте лікування, було виявлено помірне збільшення швидкості венозного відтоку на 7,7 % і об'єму венозного відтоку на 8,6 %.

У групі пацієнтів, які отримували загальноприйняте лікування разом із внутрішньоартеріальним введенням алпростану, було відзначено збільшення об'ємних і швидкісних показників венозного відтоку, тобто збільшення швидкості венозного відтоку на 39,13 %, підвищення обсягу венозного відтоку на 44,44 %. Порівняння показників венозного відтоку при різних методах лікування представлено в таблиці 3.

При дослідженні артеріальної частини кровотоку в групі з загальноприйнятим лікуванням було виявлено помірне збільшення об'ємних і швидкісних показників артеріального припливу. Швидкість артеріального припливу збільшилася на 9,5 %, а об'єм артеріального припливу підвищився на 9,3 %.

У групі пацієнтів, які отримували поєднання загальноприйнятого лікування із внутрішньоартеріальним введенням алпростану, було відзначено збільшення об'ємних і швидкісних показників артеріального припливу, збільшення швидкості артеріального припливу склало 33,33 %, при цьому об'єм артеріального припливу збільшився на 23,65 %. Порівняння показників артеріального припливу при різних методах лікування представлено в таблиці 4.

Таблиця 2. Показники гемодинаміки хворих із ССД та групою порівняння (M±m)

Досліджуваний параметр	Об'єкт дослідження			
	гомілка		стопа	
	група порівняння	ССД	група порівняння	ССД
Швидкість артеріального припливу	0,67±0,04	0,52±0,03*	0,63±0,04	0,46±0,03*
Об'єм артеріального припливу	1,31±0,06	1,09±0,05*	1,25±0,06	0,97±0,05*
Швидкість венозного відтоку	0,45±0,03	0,37±0,02	0,42±0,02	0,34±0,02*
Об'єм венозного відтоку	0,56±0,04	0,46±0,03	0,51±0,03	0,41±0,03

Примітка. * – розбіжності достовірні порівняно з групою порівняння, p<0,05.

Таблиця 3. Показники венозного відтоку у хворих із ССД при різних видах лікування (M±m)

Період дослідження	Метод лікування			
	загальноприйняте лікування		загальноприйняте лікування + алпростан	
	швидкість венозного відтоку	об'єм венозного відтоку	швидкість венозного відтоку	об'єм венозного відтоку
До лікування	0,23±0,03	0,23±0,03	0,23±0,03	0,27±0,04
Після лікування	0,24±0,02	0,25±0,03	0,32±0,04*	0,39±0,05*

Примітка. * – розбіжності до та після лікування достовірні, p<0,05.

Таблиця 4. Показники артеріального припливу у хворих із ССД при різних видах лікування (M±m)

Період дослідження	Метод лікування			
	загальноприйняте лікування		загальноприйняте лікування + алпростан	
	швидкість артеріального припливу	об'єм артеріального припливу	швидкість артеріального припливу	об'єм артеріального припливу
До лікування	0,42±0,05	0,96±0,10	0,39±0,04	0,93±0,08
Після лікування	0,46±0,05	1,04±0,11	0,52±0,04*	1,15±0,10*

Примітка. * – розбіжності до та після лікування достовірні, $p < 0,05$.

ВИСНОВОК При проведенні дослідження в групі пацієнтів, які отримували поєднання загальноприйнятого лікування із застосуванням внутрішньоартеріального введення алпростану, було виявлено кращі результати, ніж у групі із загальноприйнятим лікуванням, що характеризуються вираженим збільшенням венозного відтоку та вираженим підвищенням артеріального припливу.

Проведене дослідження свідчить, що поєднання загальноприйнятого лікування та введення алпростану є ефективним та виступає альтернативним методом корекції гемодинаміки у хворих із синдромом стопи діабетика.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дедов И. И. Диабетическая стопа / И. И. Дедов, О. В. Удовиченко, Г. Р. Галстян. – М. : Практическая медицина, 2005. – 197 с.
2. Диагностика и лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей / Российский консенсус. Председатель рабочей группы А. В. Покровский. – 2002. – 24 с.
3. Dormandy Eds. J. A. Critical leg ischaemia: its pathophysiology and management / Eds. J. A. Dormandy, G. Stock // Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag. – 1990. – P. 172.
4. Zimny S. Early detection of microcirculatory impairment in diabetic patients with foot at risk / S. Zimny, F. Dessel, M. Ehren // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 1810–1814.

Отримано 15.10.13

ОСОБЛИВОСТІ ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ НЕДОСКОНАЛОГО АМЕЛОГЕНЕЗУ МЕТОДОМ НЕПРЯМИХ РЕСТАВРАЦІЙ

ОСОБЛИВОСТІ ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ НЕДОСКОНАЛОГО АМЕЛОГЕНЕЗУ МЕТОДОМ НЕПРЯМИХ РЕСТАВРАЦІЙ – У даний час не можна провести повну діагностику та розробити класифікацію недосконалого амелогенезу, ґрунтуючись на молекулярних критеріях, такий діагноз зазвичай ставлять на підставі клінічної симптоматики і даних сімейного анамнезу. Використання багатоетапних дентинних адгезивів у комбінації з композитним цементом дозволяє отримати задовільні короткострокові результати при реставрації зубів пацієнтів із недосконалим амелогенезом.

ОСОБЕННОСТИ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕСОВЕРШЕННОГО АМЕЛОГЕНЕЗА МЕТОДОМ НЕПРЯМЫХ РЕСТАВРАЦИЙ – В настоящее время нельзя провести полную диагностику и разработать классификацию несовершенного амелогенеза, основываясь на молекулярных условиях, такой диагноз обычно ставят на основании клинической симптоматики и данных семейного анамнеза. Использование многоэтапных дентинных адгезивов в сочетании с композитным цементом позволяет получить удовлетворительные краткосрочные результаты при реставрации зубов пациентов с несовершенным амелогенезом.

FEATURES OF ORTHOPEDIC TREATMENT OF IMPERFECT AMELOHENEZ BY INDIRECT RESTORATIONS – At present it is impossible to develop complete diagnosis and classification of imperfect amelohezen based on molecular criteria, the diagnosis usually is based on clinical symptoms and family history data. Using multistage dentinal adhesives in combination with composite cement provides a satisfactory short-term results in patients with dental restoration imperfect amelohezen.

Ключові слова: амелогенез, адгезив, цемент, реставрація.

Ключевые слова: амелогенез, адгезив, цемент, реставрація.

Key words: amelohezen, adhesive, cement, restoration.

ВСТУП Недосконалий амелогенез (amelogenesis imperfecta) – це спадковий розлад, при якому необхідне проведення ортопедичного лікування відсутніх тканин зуба. У даній роботі наведено послідовність лікування пацієнта з недосконалим амелогенезом із застосуванням керамічних реставрацій з адгезивною фіксацією.

Недосконалий амелогенез – це стоматологічне захворювання, яке вперше було описано у 1890 р. Finn (1938 р.) припустив, що дана нозологічна форма розвивається в результаті порушення утворення дентину одонтобластами. Вищезазначеному захворюванню присвячено невелику кількість досліджень, в яких наводяться епідеміологічні дані [1].

Успадковані дефекти, які можна виявити тільки в емалі, є результатом мутації генів, що визначають її стан. Оскільки в даний час не можна провести повної діагностики та розробити класифікацію недосконалого амелогенезу, ґрунтуючись на молекулярних критеріях, такий діагноз зазвичай ставлять на підставі клінічної симптоматики і даних сімейного анамнезу.

Найпопулярніша на сьогодні система класифікації недосконалого амелогенезу підрозділяє дане захворювання на 4 основні типи:

- гіпопластичний;
- гіпоматураційний;

- гіпокальцифікуючий;
- гіпоматураційно-гіпопластичний з тауродонтизмом.

Крім того, на підставі спадкових моделей описано кілька підтипів. Так, при гіпокальцифікованому типі, причиною генних мутацій визначено недолік кальцифікації органічної матриці, тоді як при гіпопластичному типі дефект матриці емалевої призми виникає в результаті неповноцінного формування емалі. Отже, при гіпопластичному типі емаль при клінічному огляді тверда і блискуча, проте морфологічно та анатомічно несформована.

Гіпоматурація характеризується станом емалі, зовні схожим на вкриту снігом поверхню, під якою розташований шар повністю незрілої емалі, але при цьому тонкий шар зрілої емалі може бути розташований і над нею. У 1998 р. Seow і Amaratunge відзначили, що схожа клінічна симптоматика гіпокальцифікованого і гіпоматураційного типів значною мірою ускладнює диференціальну діагностику цих двох типів.

Тому автори запропонували нову класифікацію недосконалого амелогенезу, яка є більш адаптованою до практичної медицини [6].

Класифікація включає три основні типи недосконалого амелогенезу, що найчастіше зустрічаються в клінічній практиці:

1. Гіпопластичний, що характеризується недостатньою кількістю емалі.

2. Гіпомінералізований, або гіпоматураційний, що характеризується порушенням мінералізації і дозрівання емалі.

3. Амелогенез пов'язаний із Х-хромосомою, при такому типі недосконалого амелогенезу в жінок спостерігаються класичні вертикальні смужки на емалі, а у чоловіків – навіть втрата емалі.

Окрім дефектів емалі, недосконалий амелогенез може клінічно супроводжуватися аномаліями прорізування зубів, уродженою адентією, відкритим прикусом, кальцифікацією пульпи, дисплазією дентину, резорбцією кореня і коронки зуба, гіперцементозом, патологією розвитку кореня і тауродонтизмом [3, 4].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Лікування недосконалого амелогенезу може бути складовою частиною комплексної реставраційної терапії, що враховує ступінь вираження захворювання в кожному конкретному випадку. Міждисциплінарний підхід до терапії недосконалого амелогенезу звичайно включає ортодонтичне лікування, ортогнатичну хірургію, пародонтологічне та ортопедичне лікування [5]. На завершальному етапі включає протезування відсутніх та заміщення патологічно змінених структур зуба. Для відновлення естетики і функції зуба у пацієнтів з недосконалим амелогенезом постійних зубів використовували металокерамічні коронки [7]. З появою нових адгезивних методик і матеріалів сила адгезії стоматологічної кераміки з дентином стала приблизно така ж, як і сила адгезії кераміки з емаллю.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ На сьогодні для відновлення функції та естетики зуба можливе застосування адгезивної фіксації керамічних реставрацій, навіть при великому оголенні дентину.

Основний підхід до реставраційного лікування зубів зі зміненою в кольорі й незрілою емаллю полягає у використанні металокерамічних коронок або у випадках уродженої адентії, мостоподібних протезів. Поява методик і матеріалів для виготовлення керамічних реставрацій та вдосконалення композитних бондингових агентів дозволили використовувати композитні цементні для прямої фіксації керамічних коронок, вінірів, вкладок при ощадливому препаруванні зубів. Пряма фіксація керамічних вінірів і вкладок усуває необхідність застосування традиційних способів ретенції і дозволяє реставрувати втрачені структури зуба з мінімальним препаруванням. Незважаючи на те, що новітні бондингові системи забезпечують силу зчеплення кераміки з дентином, порівняну з силою адгезії з емаллю, клінічна ефективність адгезивів на межі між дентином і керамікою ще мало вивчена.

У нашому клінічному випадку ми оцінювали ефективність бондингової фіксації керамічних вкладок при ортопедичній реабілітації пацієнтів з недосконалим амелогенезом. З керамічних коронок, зафіксованих на п'яти фронтальних і трьох жувальних зубах верхньої щелепи, відбулося розцементування тільки двох коронок, що вимагало їх повторної фіксації через 3,5 року бондингом останнього покоління.

У цьому клінічному випадку при проведенні керамічних реставрацій ми вважали за краще використовувати багатоетапні дентинні адгезиви. Незважаючи на менш міцну фіксацію одноетапних адгезивів, термін функціонування реставрацій, зафіксованих з їх допомогою, скорочений не був. Проте при ортопедичній реабілітації пацієнтів з недосконалим амело-

генезу ми віддавали перевагу багатоетапному адгезиву. Однак через 1 рік після фіксації не виникло ніякої рухомості жодної з 28 суцільнокерамічних реставрацій, зафіксованих композитом.

ВИСНОВОК Наприкінці можна констатувати, що використання багатоетапних дентинних адгезивів у комбінації з композитним цементом дозволяє отримати задовільні короткострокові результати при реставрації зубів пацієнтів з недосконалим амелогенезом.

Перспективи подальших досліджень У перспективі передбачається розглянути тактику лікування недосконого амелогенезу методом прямих реставрацій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Быков В. Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека / В. Л. Быков. – СПб. : Специальная литература, 1996. – 247 с.
2. Гаврилов Е. И. Сравнительная оценка несъемных протезов с металлическим и нитрит-титановым покрытием / Е. И. Гаврилов. – Стоматология. – 1992. – № 2. – С. 54–57.
3. Гасюк П. А. Особенности минерализации на этапе амелогенезу / П. А. Гасюк. – Клінічна стоматологія. – 2011. – № 4. – С. 39–42.
4. Клёмин В. А. Морфофункциональная и клиническая оценка зубов с дефектами твердых тканей / В. А. Клёмин, А. В. Борисенко, П. В. Ищенко // М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 112 с.
5. Жулев Е. Н. Показания к применению металлокерамических вкладок при протезировании дефектов зубом / Е. Н. Жулев, Т. Ю. Махамов // Нижнегородский медицинский журнал. – 1992, – № 1.
6. Seow W. K. The effects of acid-etching on enamel from different clinical variants of amelogenesis imperfecta: an SEM study / W. K. Seow, F. A. Amaratunge // Pediatr. Dent. – 1998. – Vol. 20. – P. 37–42.
7. Zeichner-David M. Timing of the expression of enamel gene products during mouse tooth development / M. Zeichner-David, H.Vo, H. Tan // Int. Dev. Biol. – 1997. – Vol. 41, № 1. – P. 27–38.

Отримано 11.09.13

ДЗ “Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф
МОЗ України”¹ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”²КЗ ТОР “Тернопільська університетська лікарня”³ПЕРЕВАГИ ВИКОРИСТАННЯ ПРОВІДНИКОВИХ МЕТОДІВ ЗНЕБОЛЮВАННЯ У ПОСТРАЖДАЛИХ З
ПОЛІТРАВМОЮ ЗА ДОПОМОГОЮ АПАРАТА “STIMUPLEX”

ПЕРЕВАГИ ВИКОРИСТАННЯ ПРОВІДНИКОВИХ МЕТОДІВ ЗНЕБОЛЮВАННЯ У ПОСТРАЖДАЛИХ З ПОЛІТРАВМОЮ ЗА ДОПОМОГОЮ АПАРАТА “STIMUPLEX” – Ми провели аналіз переваг, ефективності, частоти розвитку ускладнень при використанні різних методів знеболювання. За період з 2011 до 2013 року проаналізували результати лікування 108 хворих. Вік пацієнтів від 22 до 81 року. Проведено порівняльний аналіз ефективності, ризику ускладнень провідникової анестезії за допомогою методики “Stimuplex” порівняно з іншими методами знеболювань.

ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОВОДНИКОВЫХ МЕТОДОВ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ В ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ С ПОМОЩЬЮ АППАРАТА “STIMUPLEX” – Мы провели анализ преимуществ, эффективности, частоты развития осложнений при использовании различных методов обезболивания. За период с 2011 по 2013 год проанализировали результаты лечения 108 больных. Возраст пациентов от 22 до 81 года. Проведен сравнительный анализ эффективности, риска осложнений проводниковой анестезии с помощью методики “Stimuplex” по сравнению с другими методами обезболивания.

ADVANTAGES OF USING LEADING METHODS OF ANESTHESIA IN PATIENTS WITH POLYTRAUMA USING THE MACHINE “STIMUPLEX” – We analyzed the advantages of, the incidence of complications using different methods of anesthesia. From 2011 to 2013 was analyzed the results of treatment 108 patients. The age of patients from 22 to 81. The comparative analysis of the effectiveness of the risk of complications anesthesia using the technique «Stimuplex» compared with other methods of pain relief were realized.

Ключові слова: провідникова анестезія, Stimuplex.

Ключевые слова: проводниковая анестезия, Stimuplex.

Key words: anesthesia, Stimuplex.

ВСТУП На сьогодні існує чимало методів знеболювання, що дозволяють найоптимальніше провести

анестезіологічне забезпечення під час операційних втручань. Однак дуже важливим моментом успішно проведено лікування пацієнта є комплексний підхід з врахуванням особливостей патології, наявності супутніх захворювань, прогнозування розвитку можливих ускладнень. Враховуючи те, що у хворих з політравмою має місце поєднана травма: черепно-мозкова, пошкодження кісток лицевого черепа, травма внутрішніх органів та пошкодження кісток декількох сегментів. Дуже часто стабілізація переломів є другим етапом лікування таких пацієнтів. Тому можливість застосування малотравматичних, ефективних та недороговартнісних для пацієнта методів є доцільною.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми провели аналіз переваг, ефективності, частоти розвитку ускладнень при використанні провідникових методів знеболювання. За період з 2011 до 2013 року проаналізовано результати лікування 108 хворих. Вік пацієнтів від 22 до 81 року. Структура захворювань серед пацієнтів надзвичайно різноманітна, тому ми виділили дві основні групи хворих. Поділ пацієнтів, проведений з врахуванням нозології та вибраного методу анестезіологічного забезпечення, наведено у таблиці 1.

Серед супутньої патології у обстежених пацієнтів гіпертонічну хворобу спостерігали у 12 (11,1%) хворих, ішемічну хворобу серця – у 2 (1,8%), інфаркт міокарда в анамнезі – у 3 (2,8%), обструктивні захворювання легень – у 6 (5,6%) хворих. Надмірна маса II–III ступенів у 18 хворих (16,7%).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз результатів обстеження і лікування пацієнтів встановив, що при проведенні анестезіологічного забезпечення зустрічається певний відсоток

Таблиця 1. Поділ хворих у розрізі нозологічної патології

Нозологія	Вид знеболювання					
	внутрішньо- венне з ШВЛ	внутрішньо- венне, спон- танне дихання	спинномоз- кова анесте- зія	епідуральна анестезія	провідникова анестезія	провідникова анестезія з використанням стимулексу
Політравма. Закрита травма органів черевної порожнини. Закритий перелом стегнової кістки	8 (7,4 %)	13 (12,3 %)		5 (4,6 %)	21 (19,4 %)	29 (26,9 %)
Політравма. Закрита черепно-мозкова травма, перелом кісток лицевого скелета, перелом обох кісток гомілок, перелом п'яtkової кістки	3 (2,8 %)	7 (6,5 %)	4 (12,1 %)	4 (12,1 %)	8 (7,4 %)	7 (6,5 %)
Всього	11 (10,2 %)	20 (18,8 %)	4 (3,7 %)	9 (16,7 %)	29 (26,8 %)	36 (33,4 %)

ускладнень. Зокрема, у двох пацієнтів при застосуванні внутрішньовенного наркозу зі спонтанним та допоміжним диханням мав місце ларингоспазм, який вимагав у одному випадку інтраопераційного переведення хворого на штучну вентиляцію легень (ШВЛ).

У хворих із пошкодженням кісток лицевого скелета досить травматично та важко провести інтубацію трахеї, що також утруднює застосування знеболювання з використанням ШВЛ.

В одному випадку, де була проведена спинномозкова анестезія, мала місце інтраопераційна гіпотензія, яка була куперована інфузійною терапією із застосуванням гемодинамічних засобів. У двох осіб жіночої статі в ранньому післяопераційному періоді після застосування спинномозкової анестезії спостерігали виражений головний біль впродовж 2-х діб.

Значна частина пацієнтів отримувала терапію, направлену на тромбoproфілактику, адже на першому етапі лікування хворим для стабілізації перелому було застосовано систему скелетного витягання або апарати зовнішньої фіксації. При пункції епідурального простору в одному випадку отримали геморагію на тлі прийому тромболітиків, внаслідок чого відмовились від застосування епідуральної анестезії. Операційне втручання у даного пацієнта було проведено під внутрішньовенним наркозом з ШВЛ.

Під час проведення провідникової анестезії без використання апарата "Stimuplex" про точність блокування стегнового нерва можна було судити лише на основі суб'єктивних відчуттів пацієнта, а ефективність блокування стегнового нерва доопераційно оцінити важко, а часто при пункції можна було пошкодити су-

динно-нервовий пучок. В одному випадку мав місце післятравматичний неврит сідничого нерва.

Досвід використання апарата "Stimuplex" фірми "Braun" дозволив абсолютно точно проводити провідникові анестезії, уникати травматичного ураження нервових стовбурів, розширити показання до застосування даного виду знеболювання. Окрім цього, кількість препарату порівняно зменшується у 2 рази, що знижує ризик токсичного впливу місцевого анестетика на організм пацієнта. Будь-яких ускладнень при використанні даного виду знеболювання ми не спостерігали.

ВИСНОВОК 1. Стабілізація переломів у постраждалих з політравмою є другим етапом в комплексному лікуванні пацієнтів, які до даного моменту мали в анамнезі одне або й більше знеболювань, і здебільшого це була загальна анестезія вродовж 3–4 год.

2. Застосування за показаннями регіонарної анестезії у хворих з політравмою і використанням апарата "Stimuplex" дозволив здешевити вартість анестезіологічного забезпечення, знизити токсичний вплив місцевих анестетиків завдяки зменшенню дози препарату в 2 рази та уникнути розвитку ускладнень, що пов'язані з анестезією.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Майер Г. Периферическая регионарная анестезия : атлас / Майер Г., Бюттнер Й. – 2010. – 260 с.
2. Руководство по анестезиологии / под. ред Ф. С. Глумчера, А. И. Трещинского. – К. : Медицина, 2008. – 608 с.
3. Байда В. Г. Досвід проведення регіонарної анестезії за методикою "Stimuplex" у комбінації з акупунктурною седатцією / В. Г. Байда // Практика і досвід. – 2011. – № 4. – С. 46–48.

Отримано 23.10.11

МОЖЛИВОСТІ УЗД ПРИ ТОПІЧНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ГЕПАТОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ХВОРИХ З ЯВИЩАМИ ХОЛЕСТАЗУ

МОЖЛИВОСТІ УЗД ПРИ ТОПІЧНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ГЕПАТОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ХВОРИХ З ЯВИЩАМИ ХОЛЕСТАЗУ – Проаналізовано спроможність УЗД при діагностиці та диференційній діагностиці захворювань органів гепатопанкреатодуоденальної зони (ГПДЗ) у 124 хворих із синдромом холестазу. Дано оцінку ефективності застосування УЗД при визначенні механічного генезу жовтяниці та причини обтурації жовчних протоків; охарактеризовано основні ультразвукові симптоми. Топічний діагноз встановлено в 72,6 % пацієнтів. Механічну природу жовтяниці діагностовано у 92,2 %, позапечінкову обтурацію жовчних протоків – в 95,3 %, печінковий блок – у 78,4 % хворих.

ВОЗМОЖНОСТИ УЗИ ПРИ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ГЕПАТОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У БОЛЬНЫХ С ЯВЛЕНИЯМИ ХОЛЕСТАЗА – Проанализировано способность УЗИ в диагностике и дифференциальной диагностике заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ) в 124 больных с синдромом холестаза. Дана оценка эффективности применения УЗИ в определении механического генеза желтухи и причины обтурации желчных протоков; охарактеризованы основные ультразвуковые симптомы. Топический диагноз установлен в 72,6 % пациентов. Механическую природу желтухи диагностировано в 92,2 %, внепеченочную обтурацию желчных протоков – в 95,3 %, печеночный блок – в 78,4 % больных %.

POSSIBILITIES ULTRASONOGRAPHY AT THE TOPICAL DIAGNOSTIC OF DISEASES HEPATOPANCREATODUODENAL ZONE IN PATIENTS WITH SYMPTOMS OF CHOLESTASIS – Analyzed the diagnostic ability of ultrasound in the diagnosis and differential diagnosis diseases of the hepatopancreatoduodenal zone (GPDZ) in 124 patients with cholestasis. Evaluate the effectiveness using of ultrasound in determining the genesis of the mechanical jaundice and causes obstruction of bile ducts, describes the main ultrasound symptoms. Topical diagnosis set in 72.6 %. Mechanical nature of jaundice diagnosed in 92.2 %, obstruction of the extrahepatic bile duct in 95.3 %, liver block at 78.4 %.

Ключові слова: ультразвукова діагностика, механічна жовтяниця, холестаза, розширення жовчних протоків.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, механическая желтуха, холестаза, расширение желчных протоков.

Key words: ultrasound, obstructive jaundice, cholestasis, bile ducts expansion.

ВСТУП Визначення походження жовтяниці є однією з найважливіших проблем клінічної діагностики. Актуальність цього завдання зумовлена перш за все зростанням загального числа захворювань органів гепатопанкреатодуоденальної зони (ГПДЗ) [1–3]. По-друге, несвоєчасне визначення причини захворювання значно погіршує результати лікування, які значною мірою залежать від тривалості дії на організм токсичних продуктів холестазу [4–6].

За останні десятиліття медицина збагатилась новими високоінформативними методами діагностики, що дозволило суттєво покращити й оптимізувати результати лікування [7–9]. Чільне місце серед існуючих методів променевої діагностики займає ультразвукове дослідження (УЗД) органів ГПДЗ. Простота дослі-

дження, неінвазивність та висока інформативність зумовили широке застосування УЗД на всіх ланках медичної допомоги [10, 11].

У літературі відсутня єдина думка про роль та ефективність УЗД в діагностиці жовтяниць. Інформативність методу у встановленні причини жовтяниці, за даними ряду авторів, коливається від 60 до 90 % [2, 5, 8, 10].

Метою роботи стало оцінити ефективність УЗД при визначенні рівня та причини обтурації жовчних протоків у хворих із синдромом холестазу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У наведеному повідомленні представлено результати ультразвукового обстеження 124 хворих із синдромом жовтяниці в різні строки від початку захворювання, які знаходились на лікуванні у Тернопільському обласному онкологічному диспансері, хірургічних відділеннях Тернопільської міської лікарні № 1 та Університетської клінічної лікарні. З них: 21 – на паренхіматозну та 103 – на механічну жовтяницю. Провідними етіологічними факторами паренхіматозної жовтяниці були: вірусний гепатит (5 хворих), хронічний холестатичний гепатит (7 хворих), цироз печінки (9 хворих); механічної – первинний рак печінки (5 хворих), метастатичний рак печінки (12 хворих), стеноз термінального відділу холедоха (6 хворих), холедохолітіаз (28 хворих), рак головки підшлункової залози (ПЗ) (22 хворих), рак фатерового соска (2 хворих), панкреатит (16 хворих), рак жовчного міхура та жовчних протоків (6 хворих), перихоледохіальний лімфаденіт (5 хворих), склерозуючий холангіт (1 хворий).

Підтвердження діагнозу досягнуто шляхом раціонального застосування методів прямого і непрямого контрастування жовчних протоків, ендоскопічного дослідження із взяттям матеріалу на гістологічне дослідження, під час хірургічних втручань. Аналізуючи діагностичну спроможність УЗД, при встановленні причини жовтяниці оцінювали три категорії результатів: чутливість, специфічність, точність [3–5, 7].

Дослідження проводили за стандартною методикою натще на апараті УЗД “SIMENS” Sonoline G-60S за традиційною методикою в режимі реального часу з доплерівським картуванням у режимах кольорового та енергетичного доплера датчиками 3,5; 5 МГц.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У 124 обстежених хворих з клінічними явищами холестазу прямі ознаки біліарної гіпертензії – розширення в різних ступенях внутрішньопечінкових жовчних протоків (ВЖП) та позапечінкових жовчних протоків у 95 хворих встановлено механічну жовтяницю, та у 15 – паренхіматозну жовтяницю. В 14 хворих діагностовано наявність патологічних змін дифузного або вогнищового характеру без виражених ознак холестазу. Наведені дані свідчать, що розширення протокової системи – чутливий показник обтурації.

У всіх пацієнтів з наявністю розширених жовчних протоків оцінювали спроможність УЗД при встановленні рівня та причини обтурації. Залежно від локалізації

обтуруючої перепони виділяли печінковий та позапечінковий блоки. УЗ-ознаки печінкового блоку – вогнищеві або дифузні зміни печінки, розширення ВЖП. У позапечінковому блоці розрізняли проксимальний та дистальний рівні обтурації. Проксимальний рівень обтурації характеризувався розширенням ВЖП та печінкових жовчних проток (ПЖП), наявністю обтуруючої перепони в проекції воріт печінки. Дистальний – розширенням ВЖП та позапечінкових жовчних проток, наявністю обтуруючої перепони дистальніше від місця впадання ductus cysticus, та симптом Курвуазьє. УЗ-ознаки механічної жовтяниці залежно від рівня обтурації жовчних проток наведено в таблиці 1.

Наявність печінкового блоку встановлено у 78,4 % хворих із жовтяничним синдромом. Значно вищі діагностичні можливості УЗД при встановленні позапечінкової обтурації, яку виявлено у 95,3 % хворих на механічну жовтяницю. З них у 97,3 % встановлено дисталь-

ний рівень обтурації і в 58,3 % – проксимальний. У хворих на паренхіматозну жовтяницю ультразвукових ознак позапечінкової обтурації не виявлено.

Щодо топічної діагностики УЗД дало можливість виявити патологічний процес у 72,6 % хворих з клінічними ознаками жовтяниці (табл. 2).

Дифузне ураження печінки діагностовано у 25 хворих за наявності дифузних змін у печінці. З них у 17 як безпосередня причина жовтяниці, у 8 – як супутня патологія. Причиною жовтяниці у 3 випадках був вірусний гепатит (точність – 97,6 %, чутливість – 60 %, специфічність – 99,2 %), в 6 – хронічний холестатичний гепатит (точність – 97,6 %, чутливість – 85,7 %, специфічність – 98,3 %); у 8 – цироз печінки (точність – 96,7 %, чутливість – 88,8 %, специфічність – 97,4 %). Загалом, із 21 хворого на паренхіматозну жовтяницю вірно встановити діагноз вдалося у 17 (точність – 88,7 %, чутливість – 80,9 %, специфічність – 90,3 %).

Таблиця 1. Ультразвукові ознаки механічної жовтяниці залежно від рівня обтурації жовчних проток

Рівень обтурації жовчних проток	Нозологічна форма	УЗ-ознака	Діагноз, підтверджений УЗД (%)
Механічна жовтяниця			92,2
I. Печінковий блок			78,4
	Первинний рак печінки Метастатичний рак печінки	Вогнищеві або дифузні зміни печінки Розширення ВЖП	
II. Позапечінковий блок			95,3
1. Високий (проксимальний)	Рак жовчного міхура та позапечінкових жовчних проток Перихоледохіальний лімфаденіт Склерозуючий холангіт	Розширення ПЖП та ВЖП Наявність обтуруючої перепони	58,3
2. Низький (дистальний)	Стеноз термінального відділу ЗЖП Холедохолітіаз Рак головки ПЗ Рак ВДП Панкреатит, холецистопанкратит	Розширення ВЖП та ПЖП Наявність обтуруючої перепони Збільшений, напружений жовчний міхур (с-м Курвуазьє)	97,3

Таблиця 2. Діагностична спроможність УЗД у топічній діагностиці механічної жовтяниці

Нозологічна одиниця	Результат УЗД				Діагностична		
	І.П	І.Н	Х.П	Х.Н	чутливість (%)	специфічність (%)	точність (%)
Паренхіматозна жовтяниця:	17	93	10	4	80,9	90,3	88,7
а) вірусний гепатит;	3	118	1	2	60,0	99,2	97,6
б) хронічний холестатичний гепатит;	6	115	2	1	85,7	98,3	97,6
в) цироз печінки	8	112	3	1	88,8	97,4	96,7
Механічна жовтяниця:	95	18	3	8	92,2	85,7	91,1
1) печінкова обтурація:	13	102	5	4	76,4	95,3	92,7
а) первинний рак печінки;	3	113	6	2	60,0	94,9	93,5
б) метастатичний рак печінки	10	103	9	2	83,3	91,9	91,1
2) позапечінкова обтурація:	82	31	7	4	95,3	81,6	91,1
А. Високий рівень обтурації:	7	99	13	5	58,3	88,4	85,4
а) рак жовчного міхура та жовчних проток;	4	100	18	2	66,6	84,7	83,8
б) перихоледохіальний лімфаденіт;	1	92	27	4	20,0	77,3	75,0
в) склерозуючий холангіт	–	122	1	1	–	99,2	98,3
Б. Низький рівень обтурації:	72	29	21	2	97,3	58,0	81,5
а) стеноз термінального відділу холедоха;	2	105	13	4	33,3	88,9	86,2
б) холедохолітіаз;	27	96	1	1	96,4	98,9	98,4
в) рак головки ПЗ;	15	86	16	7	68,2	84,3	81,5
г) рак ВДП;	–	110	12	2	–	90,2	88,7
д) панкреатит	11	98	10	5	68,7	90,7	87,9

Вогнищеве ураження печінки, як причину механічної жовтяниці, діагностовано у 13 з 17 хворих. У 3 з 5 хворих – первинний рак печінки (точність – 93,5 %, чутливість – 60,0 %, специфічність – 94,9 %), у 10 з 12 – метастатичний рак печінки (точність – 91,1 %, чутливість – 83,3 %, специфічність – 91,9 %). У 2 хворих на первинний рак печінки УЗ-ознаки помилково інтерпретовано як метастатичне ураження (1 хворий) та дифузні зміни на ґрунті цирозу печінки (1 хворий). Помилково як метастатичне ураження печінки було розцінено циротичні зміни паренхіми печінки (1 хворий) та первинний рак печінки (1 хворий).

Роздільна здатність УЗД при локалізації процесу в печінці достатньо висока. Розміри найменшого визначеного вогнища – 0,5x0,4x0,6 см.

Нижчі можливості УЗД виявились при патології ПЗ та жовчних проток. Рак головки ПЗ та псевдотуморозний панкреатит встановлено з точністю 81,5 % (чутливість – 68,2 %, специфічність – 84,3 %) та 90,7 % (чутливість – 68,7 %, специфічність – 90,7 %). Холедохолітаз, як причину жовтяниці, діагностовано з точністю 98,4 % (чутливість – 96,4 %, специфічність – 98,9 %). При інших локалізаціях патологічного процесу чутливість методу не перевищує 30 %. Рак фатерова соска та склерозуючий холангіт, як причину механічної жовтяниці, виявити за допомогою УЗД не вдалось.

ВИСНОВОК УЗД з високим ступенем достовірності у 92,2 % хворих з клінічними ознаками холестазу за наявності розширення тою чи іншою мірою протокової системи біліарного дерева дає змогу підтвердити механічний генез жовтяниці, в 95,3 % – виявити запечінкову обтурацію жовчних проток та у 72,6 % – встановити причину захворювання. Висока інформативність, нешкідливість методу дозволяють широко використовувати УЗД як метод скринінгу у хворих з клінічними ознаками жовтяниці. Вичерпна інформація про рівень обтурації жовчних проток у певному

ступені покращує результати лікування шляхом вірного та своєчасного вибору подальшої діагностичної та лікувальної тактики.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Руководство по хирургии желчных путей / под ред. Э. И. Гальперина, П. С. Ветшева. – 2 изд. – М. : Издательский дом Видар-М, 2009. – 568 с.
2. Сучасні аспекти діагностики первинного та метастатичного раку печінки / Т. С. Головка, Г. В. Лаврик, Л. А. Шевчук [та ін.] // Клін. онкол. – 2012. – № 5. – С. 131–137.
3. Базин И. С. Гепатоцеллюлярный рак – современное состояние проблемы / И. С. Базин // Практ. онкол. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 216–226.
4. Павловский А. В. Нарушение проходимости желчевыводящих путей / А. В. Павловский, А. В. Козлов, А. А. Поликарпов // Практическая онкология. – 2006. Т. 7, № 2. – С. 84–88.
5. Дифференциальная диагностика и лечебная тактика при неопухоловой механической желтухе и холангите / А. А. Шалимов, С. А. Шалимов, М. Е. Ничитайло [и др.] // Хирургия. – 1993. – № 1. – С. 13–17.
6. Amitabh S. Assessing the risk of surgery in patients with liver disease/ S. Amitabh, D. C. William // Cleveland clinic journal of medicine. – 2006. – Vol.73, № 4. – P. 398–404.
7. Савельев В. С. 80 лекций по хирургии / В. С. Савельев. – М., 2008.
8. Оптимизация диагностического алгоритма и повышение эффективности малоинвазивных хирургических вмешательств при механической желтухе / Ю. Л. Шевченко, П. С. Ветшев, Ю. М. Стойко [и др.] // Анналы хир. гепатол. – 2008. – № 4. – С. 96–101.
9. Невідкладна хірургія / за ред. Ковальчука Л. Я. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 288 с.
10. Зубовский Г. А. Лучевая и ультразвуковая диагностика заболеваний печени и желчных путей / Г. А. Зубовский. – М. : Медицина, 1988. – 240 с.
11. Радиоиммунные, сцинтиграфическое и ультразвуковое исследования при изучении метастазирования рака пищевода и желудка в печень / [Н. К. Муратходжаев, А. Б. Кутлимуратов, А. В. Ивашкин и др.]. – Метастазир. злокачественных опухолей. Новые подходы : матер. 2 Всес. симп. – Киев, 1991. – С. 84, 236–237.

Отримано 25.09.13

УДК 616.36-006(477.84)“2003/2012”

©Л. М. Скакун

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

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК СЛИННИХ ЗАЛОЗ У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА ПЕРІОД 2003–2012 РР.

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК СЛИННИХ ЗАЛОЗ У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА ПЕРІОД 2003–2012 РР. – Приведено дані про захворюваність, стан діагностики і результати лікування у хворих на рак слинних залоз у Тернопільській області за період 2003–2012 років. Порівняльна характеристика різних методів спеціального лікування встановила, що комбінований метод – променева терапія з наступним хірургічним втручанням, є найдоцільнішим при даній патології, особливо на I–II стадіях. Застосування променевого лікування як монотерапії на всіх стадіях захворювання має гірші результати виживаності хворих.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ В ТЕРНОПОЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРИОД 2003–2012 ГГ. – Приведены данные о заболеваемости, состоянии диагностики и результаты лечения у больных раком слюнных желез в Тернопольской области в период 2003–2012 годов. Сравнительная характеристика различных методов специального лечения установила, что комбинированный метод – лучевая терапия с последующим хирургическим вмешательством, является наиболее целесообразным при данной патологии, особенно на I–II стадиях. Применение лучевого лечения в качестве монотерапии на всех стадиях заболевания имеет худшие результаты выживаемости больных.

RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH SALIVARY GLANDS CANCER IN TERNOPIIL REGION FOR THE PERIOD 2003–2012 – The data on the incidence, diagnosis condition and results of treatment in patients with cancer of the salivary glands in Ternopil region for the period 2003–2012. Comparison of different methods of special treatment found that the combined method - radiotherapy followed by surgery is the most appropriate in this condition, especially in stages I and II. The use of radiation therapy as a single agent at all stages of the disease has worse results of patients survival.

Ключові слова: рак слинних залоз, захворюваність, діагностика, комбіноване лікування, гамма-терапія, виживаність.

Ключевые слова: рак слюнных желез, заболеваемость, диагностика, комбинированное лечение, гамма-терапия, выживаемость.

Key words: salivary gland cancer, the incidence, diagnosis, combined treatment, gamma-therapy, survival.

ВСТУП Злоякісні пухлини слинних залоз складають 0,3 % усіх онкологічних захворювань і 1–5 % злоякісних пухлин голови та шиї [4, 14]. У слинних залозах найчастіше розвиваються пухлини епітеліального походження (90–95 %) [1]. Поліморфні аденоми або “змішані” пухлини становлять майже 60 %, карциноми – близько 17 % усіх новоутворень слинних залоз [1, 2].

Переважаю вражає раковий процес привушні залози (54 %), залози твердого та м'якого піднебіння (26 %), піднижньощелепні слинні залози (10 %), дрібні слинні залози щік і язика (до 10 %) [4].

Відомі фактори ризику виникнення раку слинних залоз. Це – похилий вік пацієнтів, вплив радіації, токсичних речовин (перш за все це стосується працівників, зайнятих на виробництві гуми та пластмас, у видобутку азбесту та обслуговуванні старих трубопроводів), ультрафіолетове випромінювання [3, 12, 13].

Клінічна картина і симптоматика злоякісних пухлин слинних залоз є типовою і не викликає особливих труднощів при встановленні діагнозу. До основних симптомів появи і розвитку раку привушної слинної залози відносять: швидкий ріст пухлини навколоушножувальної ділянки, поява неприємних відчуттів, а іноді й досить інтенсивного болю з іррадіацією у вухо або скроню. Поява інфільтративного росту супроводжується обмеженням рухомості пухлини, ураження гілок лицевого нерва супроводжується парезом, а потім і паралічем мимічної мускулатури з відповідної сторони обличчя. В подальшому може виникнути контрактура жувальних м'язів, порушення акту жування, ковтання (особливо при локалізації пухлини в глотковому відростку привушної слинної залози). У випадках великих розмірів пухлини, в якій відбувається розпад тканин, можуть виникнути труднощі в плані верифікації діагнозу.

Виявлення хворих на рак слинних залоз, надання спеціалізованого лікування і медична реабілітація є складними завданнями. Значна кількість хворих тривалий час не звертається до спеціалістів і госпіталізується з поширеними пухлинами, які нерідко проростають в сусідні тканини. Пізніше у хворих з'являються регіонарні та віддалені метастази. Труднощі адекватного лікування цих хворих зумовлені низьким рівнем санітарної освіти населення, ідентичністю ранніх ознак злоякісного процесу з ознаками хронічного запального процесу, складністю проведення пункційної біопсії і морфологічного трактування отриманого матеріалу.

Застосування різних методів спеціального лікування пухлин голови і шиї ставить перед собою за мету не тільки позбавити хвору людину від хвороби, але і зберегти або відновити якість життя.

Процес лікування злоякісних пухлин слинних залоз вимагає координованої співпраці лікарів різних спеціальностей – онкохірурга, радіолога, рентгенолога, гістолога, цитолога [11].

Вибір схеми лікування залежить від поширеності пухлинного процесу, морфологічної характеристики пухлини, віку хворого, наявності супутньої патології [5]. У більшості випадків доводиться застосовувати комбіноване лікування [7, 9, 10]. Найчастіше використовується схема: передопераційна телегамма-терапія з наступним радикальним операційним втручанням [6, 11, 16]. Зони регіонарного лімфовідтоку опромінюються, якщо є підозра на метастази [16]. Операцію виконують через 3 тижні після закінчення курсу променевої терапії. Досвід лікування показав, що променева терапія зменшує розміри пухлини та частоту рецидивів, затримує розвиток віддалених метастазів, скорочує число смертей, безпосередньо пов'язаних із прогресуванням пухлинного процесу. Хіміотерапію використовують з паліативною метою і результати її не завжди задовільні [14].

Відносна п'ятирічна виживаність для раку слинних залоз залежить від стадії захворювання: при I стадії вона складає 96 %, при II стадії – 77 %, при III стадії – 73 % і IV стадії – 37 % відповідно [12]. Наявність у хворого регіонарних або віддалених метастазів погіршує прогноз щодо виживання [4].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У хірургічному відділенні Тернопільського обласного клінічного онкологічного диспансеру в період з 2003 до 2012 року знаходились на обстеженні 95 хворих на рак слинних залоз, зокрема 58 чоловіків від 38 до 84 років та 37 жінок від 38 до 90 років.

За способами лікування хворих поділили на групи: А – 23 хворих (24,2 %), методом лікування яких була дистанційна гамма-терапія (разова доза 2,0 Гр, сумарна вогнищева доза 60,0–70,0 Гр); В – 56 (59,0 %) хворих, у яких застосовано комбіноване лікування, яке включало хірургічне втручання (паротидектомію або видалення підщелепної слинної залози з регіонарною лімфаденектомією), до- або післяопераційний курс дистанційної гамма-терапії разовою дозою 2,0 Гр, сумарною вогнищевою дозою 40,0 Гр; С – 16 хворих (16,8 %) або відмовились від лікування, або мали протипоказання до нього у зв'язку з супутньою патологією або із значним поширенням пухлинного процесу (табл.). Звертає на себе увагу значна кількість (44 або 46,3 %) хворих, рак слинної залози яким діагностовано у пізніх стадіях.

Таблиця. Поділ хворих на рак слинних залоз залежно від застосованих методів лікування

	I–II стадії		III–IV стадії		Разом хворих	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число хворих, які отримали тільки променевою терапію (група А)	13	13,7	10	10,5	23	24,2
Число хворих, які отримали комбіноване лікування (група В)	31	32,6	25	26,4	56	59,0
Число хворих, які не лікувались (група С)	7	7,3	9	9,5	16	16,8
Всього	51	53,7	44	46,3	95	100

Новоутворення було класифіковано: аденокарцинома (50 хворих – 52,6 %), аденокістозний рак (циліндрома, цистаденоїдний рак) (22 хворих – 23,2 %), епідермоїдний рак (плоскоклітинний рак) (18 хворих – 18,9 %), ацинозно-клітинна аденокарцинома солідної будови (5 хворих – 5,3 %).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Особливі труднощі своєчасної діагностики і лікування у хворих з початковими стадіями захворювання не виникають. Проте у пацієнтів з III–IV стадіями часто з'являються проблеми, пов'язані з анатомо-топографічними особливостями даної локалізації, навколишніми життєво важливими структурами, високим ступенем метастазування раку в регіонарні лімфатичні вузли і внутрішні органи [10].

Основними методами лікування злоякісних пухлин слинних залоз є хірургічний, променевиї або їх комбінація [15]. Коли використовують два цих методи, один із них повинні обов'язково здійснювати у так званому

радикальному варіанті. Зокрема, передопераційний курс променевої терапії може допомогти видаленню пухлин великих розмірів, але це не означає, що після зменшення розмірів пухлини об'єм наступного хірургічного втручання може бути зменшений.

У групі А хворі з I–II стадіями раку слинних залоз, які отримали лише променевою терапію, на кінець грудня 2012 року вижили 8 хворих, померли 5 хворих, які прожили від 7 до 50 місяців, у середньому 25 місяців. Основна причина смерті – рецидив захворювання, метастазування в регіонарні лімфатичні вузли, відмова від подальшого лікування. Також в цій групі померло 10 хворих, захворювання яким діагностовано в запущених стадіях, проживши від 8 до 57 місяців, у середньому 28 місяців ($p < 0,05$).

У групу В увійшли хворі, які отримували комбіноване лікування. На кінець грудня 2012 року 31 пацієнт (зі стадіями захворювання I–IV) був живий, деякі з них прожили від 50 до 120 місяців. Проте 25 осіб померли, з них 14 з I–II стадіями раку слинних залоз, проживши після лікування від 3 до 72 місяців, у середньому 25 місяців. Ще 11 пацієнтів у запущених стадіях померли, проживши від 5 до 44 місяців, у середньому 20 місяців (це найнижчий показник виживаності у хворих, які отримали спеціальне лікування) ($p < 0,01$). У зв'язку із значним поширенням процесу в пацієнтів із III–IV стадіями захворювання перевагу надавали передопераційному курсу променевої терапії з наступним максимально можливим операційним втручанням. Місцевим протипоказанням до вибору такої тактики спеціального лікування був розпад у центрі пухлини великих розмірів.

Хворі (група С), які не отримували спеціального лікування, прожили від 1 до 21 місяця, в середньому 4 місяці ($p < 0,05$)(рис.).

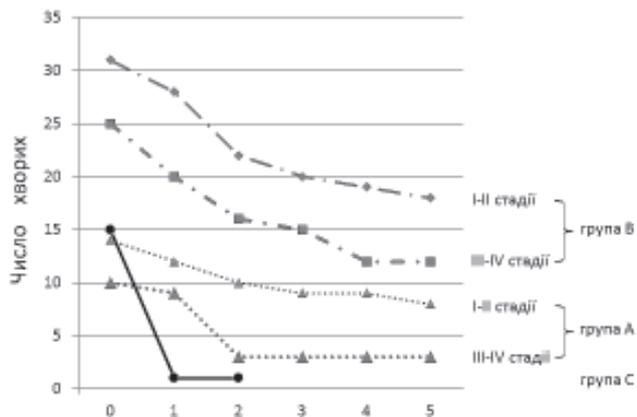


Рис. Виживаність хворих на рак слинних залоз після променевої терапії (група А), комбінованого лікування (група В) та без лікування (група С) упродовж 2003–2012 років у Тернопільській області.

Значний відсоток (46,3) хворих, виявлених у пізніх стадіях раку слинних залоз, не дає змогу провести максимальне лікування і, отже, досягти задовільних результатів.

ВИСНОВКИ 1. Застосування променевої терапії як єдиного методу лікування хворих на рак слинних залоз усіх стадій захворювання є недостатнім, швидка поява в подальшому рецидивів і метастазування значно знижує показники виживаності хворих.

2. Отримані результати п'ятирічної виживаності хворих після проведеного спеціального лікування говорять на користь застосування комбінованого лікування, тобто променевої терапії і операційного лікування.

3. Занедбаний стан захворювання виявлено у 46,3 % хворих, що не дає змогу провести спеціальне лікування в максимальному обсязі й досягти кращих показників виживаності пацієнтів. 16 % хворих на рак слинних залоз не отримали спеціального лікування з різних причин, що призвело до швидкої загибелі пацієнтів (живуть після встановлення діагнозу в середньому 4 місяці).

4. Клінічна стадія раку слинної залози, в якій хворий отримав спеціальне лікування, є основним прогностичним фактором щодо виживаності.

Перспективи подальших досліджень стосуватимуться розробки ефективних скринінгових програм для зменшення відсотка хворих у запущених стадіях раку слинних залоз, що, у свою чергу, покращить загальну виживаність пацієнтів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи / А. И. Пачес. – М., 2000. – 480 с.
2. Злокачественные опухоли челюстно-лицевой области / И. М. Федяев, И. М. Байриков, Л. П. Белова, Т. В. Шувалова. – М., Н. Новгород : Медицинская книга, Изд-во НГМД, 2000. – 160 с.
3. Караван Я. Р. Аналіз онкологічної захворюваності щелепно-лицевої ділянки у мешканців Тернопілля / Я. Р. Караван, О. Б. Беліков, І. Й. Галайчук // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 1 (61). – С. 174–176.
4. CD44/CD24 immunophenotypes on clinicopathologic features of salivary glands malignant neoplasms / Danilo Figueiredo Soave, Joao Paulo Oliveira da Costa, Giorgia Gobbi da Silveira [et al.] // Diagn Pathol. – 2013ю – Vol. 8. – P. 29.
5. Diagnosis and management of parotid carcinoma with a special focus on recent advances in molecular biology / V. Vander Poorten, P. J. Bradley, R. P. Takes [et al.] // Head Neck. – 2012. – Vol. 34(3). – P. 429–440.
6. American Joint Committee on Cancer (AJCC) / S. B. Edge, D. R. Byrd, C. C. Compton [et al.] // AJCC Cancer Staging Manual. 7. New York, Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag. – 2010. – № 7.
7. An overview of the rare parotid gland cancer / Kimberley Ho, Helen Lin, David K Ann [et al.] // Head Neck Oncol. – 2011. – Vol. 3. – P. 40.
8. Zeidan Y. H. Long-term outcomes of surgery followed by radiation therapy for minor salivary gland carcinomas / Y. H. Zeidan, D. B. Shultz, J. D. Murphy // Laryngoscope. – 2013(Apr 1). – P. 223–229.
9. Long-term treatment outcome of minor salivary gland carcinoma of the hard palate / Li Q, Zhang X. R., Liu X. K. [et al.] // Oral Oncol. – 2012. – Vol. 48(5). – P. 456–462.
10. Major and minor salivary gland tumors / Guzzo M., Locati L. D., Prott F'J [et al.] // Crit Rev Oncol Hematol. – 2010. – Vol. 74(2). – P. 134–148.
11. Management of salivary gland tumors / Andry G., Hamoir M., Locati L. D. [et al.] // Expert Rev Anticancer Ther. – 2012. – № 12(9). – P. 1161–1168.
12. Salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987 / T. Saku, Y. Hayashi, O. Takahara [et al.] // Cancer. – 1997. – Vol. 79. – P. 1465–1475.
13. Salivary Gland Cancer Detailed Guide. Learn About Cancer from the American Cancer Society. – Last accessed 26th July 2011.
14. Systemic therapies for recurrent and/or metastatic salivary gland cancers / E. Vattemi, C. Graiff, T. Sava [et al.] // Expert Rev Anticancer Ther. – 2008. – N 8(3). – P. 393–402.
15. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors / C. H. Terhaard, H. Lubsen, C. R. Rasch [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2005. – № 1. – Vol. 61 (1). – P. 103–111.
16. Parotid carcinoma: Current diagnostic workup and treatment / V. L. Vander Poorten, F. Marchal, S. Nuyts, P. M. Clement // Indian J Surg Oncol. – 2010. – № 1(2). – P. 96–111.

Отримано 27.09.2013

УДК 616.33/.342-018.73-092.19-02:616.342-002.44

©Ю. С. Семенюк, П. Я. Боднар, В. Г. Мініч

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

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВИХ ОБОЛОНОК ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ, УСКЛАДНЕНУ ГОСТРОЮ РЕЦИДИВНОЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОЮ КРОВОТЕЧЕЮ

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВИХ ОБОЛОНОК ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ, УСКЛАДНЕНУ ГОСТРОЮ РЕЦИДИВНОЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОЮ КРОВОТЕЧЕЮ – Проведено дослідження морфологічних проявів кровоточивих виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, структурних змін кровоносних судин, екстрацелюлярного матриксу і клітинного мікрооточення в перифокальній ділянці, які доцільно враховувати при гістологічному аналізі доопераційних та інтраопераційних біопсій.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЛИЗИСТЫХ ЖЕЛУДКА И ДВНАДЦЯТИПЕРСТНОЙ КИШКИ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОСТРЫМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ – Проведено исследование морфологической характеристики кровоточащих язв желудка и двенадцатиперстной кишки, структурных изменений кровеносных сосудов, экстрацелюлярного матрикса и клеточного микроокружения в перифокальной области, которые целесообразно учитывать при гистологическом анализе дооперационных и интраоперационных биопсий.

MORPHOLOGICAL FEATURES MUCOUS MEMBRANES OF THE STOMACH AND DUODENUM IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER DISEASE COMPLICATED BY RECURRENT ACUTE GASTROINTESTINAL BLEEDING – A study of the morphological manifestations of bleeding gastric ulcers and duodenal ulcers, structural changes in blood vessels extracellular matrix and cellular microenvironment in the perifocal area that should be considered when histological analysis of preoperative and intraoperative biopsies.

Ключові слова: шлункова кровотеча, патоморфологія кровоточивої виразки, екстрацелюлярний матрикс, клітинне мікрооточення.

Ключевые слова: желудочное кровотечение, патоморфология кровоточащей язвы, экстрацелюлярный матрикс, клеточное микроокружение.

Key words: gastric bleeding, pathomorphology of bleeding ulcer, the extracellular matrix, cellular microenvironment.

ВСТУП Згідно з сучасними статистичними даними, захворюваність на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки стрімко зростає. Частка кровотеч в її загальній структурі, за даними різних авторів, зустрічається від 5,0 до 25 % [3], що є показанням до хірургічного втручання [1, 2, 4–7]. Водночас встановлено, що ефективність хірургічного лікування залежить від морфологічного стану виразки до операції. Безперечно, що гістологічна діагностика за даними гастробіопсій як у передопераційному періоді, так і інтраопераційному повинна дати об'єктивну характеристику патологічного процесу. Морфологічні критерії, які традиційно розглядають в якості прогностичних, не завжди відображають характер ремоделювання слизової. Уточнення потребують морфологічні критерії проявів альтерації у ділянці кровоточивої виразки, особливо структурних змін кровоносних судин і екстрацелюлярного матриксу в перифокальній ділянці, визначають актуальність проведеного дослідження.

Метою нашого дослідження було з'ясувати особливості альтеративних процесів слизової шлунка і два-

дцятипалої кишки, екстрацелюлярного матриксу і клітинного мікрооточення при кровоточивій виразці.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Морфологічне дослідження доопераційних біоптатів та інтраопераційного матеріалу проведено в 35 хворих. У 20 хворих вивчали структурний стан слизових кровоточивих виразок шлунка й у 15 – дванадцятипалої кишки. Препарати фарбували гематоксиліном і еозином з метою визначення якісних показників: дистрофії і некрозу, набряку, склерозу, лімфоцитарної, плазмочитарної і нейтрофільної інфільтрації; фукселином Харта, пікрофуксином за Ван Гізон, ШИК-реакцією та альціановим синім для з'ясування стану екстрацелюлярного матриксу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ За допомогою мікроскопічного дослідження встановлено, що структурна організація слизових оболонок при кровоточивих виразках шлунка і дванадцятипалої кишки однотипна і залежить від місця взяття біоптату, поряд із кратером, на відстані від нього, а також тривалості перебігу виразкової хвороби. Так, при загостренні процесу в ділянці дна кратера виявляли фібриноїдний некроз, що охоплював більшу частину власної пластинки слизової оболонки. На її периферії відмічали значну поліморфноклітинну інфільтрацію з перевагою лейкоцитарних елементів у випадках з виразками шлунка та лімфоїдних клітин при дуоденальних виразках. Контури окремих залоз місцями збережені, але межі між клітинами стерті. Цитоплазма залозистих клітин однорідна, базофільна. Більша частина ядер гіперхромна, місцями пікнотична та фрагментована.

Морфологічні зміни в ділянці фібриноїдного некрозу можна умовно поділити на два шари: поверхневий та компактний. Поверхневий шар фібриноїдного некрозу виразки шлунка переважно значної товщини, разом з тим, як дванадцятипалої кишки слабовиражений, розташований між слабовираженою зоною ексудату та компактною ділянкою. За мікроскопічною будовою має пухку, глибоку структуру із вогнищевою інфільтрацією макрофагами та лейкоцитами. Характерно, що екстрацелюлярний матрикс зазнавав теж реорганізації, що виражалось у фрагментації колагенових волокон, накопиченні ШИК-позитивних субстанцій при відсутній реакції на глікозаміноглікани альціановим синім (рис. 1).

Компактний шар фібриноїдного некрозу був добре розвинутим, часто з численними крововиливами та зруйнованими стінками капілярів поступово переходив у сполучну тканину різного ступеня зрілості. Місцями вона виходила за межі виразкового дефекту та проникала в підслизову, розшаровуючи м'язову оболонку аж до серозної. В екстрацелюлярному матриксі – накопичення глікозаміногліканів та проліферація лімфоцитів, нейтрофілів та фібробластів, цитоплазма яких різко базофільна.

У випадках з виразковою хворобою шлунка переважала лейкоцитарна, лімфоцитарна та плазмочитарна

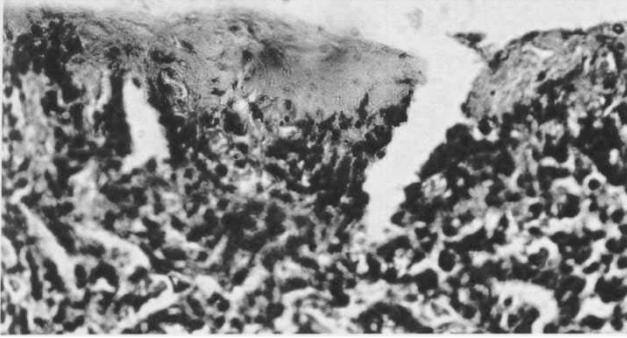


Рис. 1. Хронічна кровоточива виразка шлунка. ШИК-позитивна реакція поверхневого шару фібриноїдного некрозу дна виразки. Забарвлення ШИК-реакцією з дофарбуванням гематоксилином. x 400.

інфільтрації, при виразках дванадцятипалої кишки – лімфоцитарна, що розташовувалась переважно в поверхневих шарах слизової оболонки. При виразках шлунка інфільтрація розповсюджувалася до серозного шару, місцями розшаровуючи м'язові волокна.

У перифокальних ділянках виразкового дефекту наростали дегенеративні зміни епітелію та ексудації. При наявності кровоточивих виразок шлунка у періульцерозній ділянці переважали випадки з ознаками гіпертрофічного гастриту, в дванадцятипалій кишці – атрофічного дуоденіту.

Однією з найхарактерніших особливостей ремоделювання слизової шлунка і дванадцятипалої кишки при наявності кровоточивих виразок була структурна реорганізація судин різного калібру. Артерії м'язово-еластичного та м'язового типів втрачали округлість просвіту, еластичні мембрани утворювали глибокі згини і м'язово-еластичні елементи середньої оболонки піддавалися переорієнтації та тенденції до хаотичного розташування в стромі, накопичувалися глікозаміноглікани. З віддаленням від виразкового дефекту просвіт судин звужується, відмічається проліферація міоцитів субендотеліального шару і гіпереластоз. Розростання інтими інколи повністю перевищують товщину м'язової оболонки артерії (рис. 2) та супроводжуються поширенням фіброзних елементів у м'язовій оболонці, адвентиції та інтими судин.

В основній речовині формується багато кислих глікозаміногліканів, виникає міоеластофіброз з формуван-

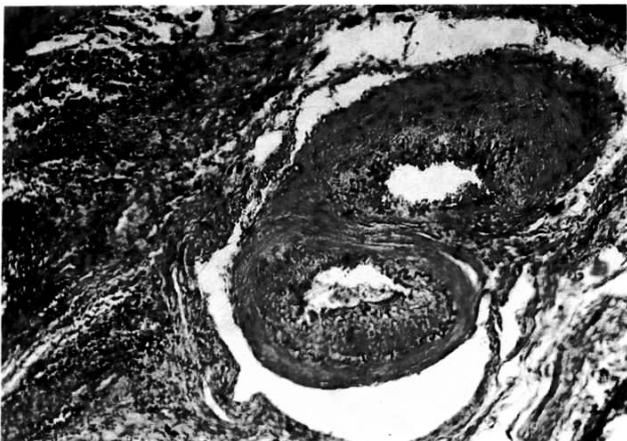


Рис. 2. Хронічна кровоточива виразка: звуження просвіту артерій більш ніж на 2/3 за рахунок гіперплазії субінтимальних лейкоцитів. Забарвлення гематоксилином і еозином. x 100.

ням нового просвіту на висоті складок. Також визначається неоангіогенез – судини були з набухлим ендотелієм, посилювався розвиток *vasa vasorum*, які проникали на всю товщину стінки груднини, часто виходили за її межі у вигляді синусоїдів у периваскулярних ділянках.

Із наближенням до виразкового дефекту структури стінки артеріол зазнавали фібриноїдного некрозу. В таких судинах відмічається значне накопичення ШИК-позитивних субстанцій і деструктивні зміни внутрішньої еластичної мембрани – її мультиплікація, фрагментація, лізис. Все це свідчить про наявність морфологічних передумов порушення цілості судинної стінки.

Стінки вен потовщені, із розшаруванням міоцитів набряковою рідиною, місцями деформовані, еластичні волокна розпадаються на окремі фрагменти. Просвіти розширені, повнокровні з явищами згладжування еритроцитів та трамбування.

Отже, можна зробити висновок, що в зоні кровоточивої виразки виникають деструктивно-некротичні процеси, які також поширюються на стінку судини. Морфологічні ознаки хронічної тканинної гіпоксії у вигляді склерозу, облітерації ділянок мікроциркуляторного русла, ознаки гострого локального порушення кровообігу у вигляді складжу, тромбозів, набряку, крововиливів і особливо ділянок некротизованих у тканинах, вказують на зв'язок гіпоксії та виникнення такого грізного ускладнення, як кровотеча.

ВИСНОВКИ Про загострення виразки свідчать не тільки некротичні зміни дна кратера, а й структурні зміни екстрацелюлярного матриксу, що проявляється як накопичення ШИК-позитивних субстанцій у пухкій ділянці фібриноїдного некрозу і стінці артеріол, так і еластолозом.

Накопичення в екстрацелюлярному матриксі глікозаміногліканів поєднується з проліферацією гладких міоцитів субінтимального шару, що спричиняє порушення геодинаміки, а також гіпоксичний стан структур шлунка або дванадцятипалої кишки.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ Подальші наукові дослідження доцільно спрямувати на вивчення взаємозв'язку між виявленими морфологічними змінами кровоточивої виразки і біомаркерами місцевого імунітету.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гостищев В. К. Радикальные оперативные вмешательства в лечении больных с перфоративными гастродуоденальными язвами / В. К. Гостищев, М. А. Евсеев, Р. А. Головин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2009. – № 3. – С. 10–17.
2. Калиш Ю. И. Хирургическое лечение сочетанных язв желудка и двенадцатиперстной кишки / Ю. И. Калиш, А. А. Турсуметов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2009. – № 6. – С. 27–30.
3. Язвенные желудочно-кишечные кровотечения / Ю. М. Стойко, С. Ф. Багненко, А. А. Курыгин [и др.] // Хирургия. – 2002. – № 8. – С. 32–35.
4. 1990-2001 US general surgery chief resident gastric surgery operative experience: analysis of paradigm shift / N. J. Espat, E. S. Ong, W. S. Helton [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2004. – Vol. 8, № 4. – P. 471–478.
5. Outcomes after pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer: a prospective multicenter trial / C. Shibata, K. I. Shiiba, Y. Funayama [et al.] // World J. Surg. – 2004. – Vol. 28, № 9. – P. 857–861.
6. Postoperative clinical evaluation following pylorus-preserving gastrectomy / T. Yamaguchi, D. Ichikawa, H. Kurioka [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2004. – Vol. 51, № 57. – P. 883–886

Отримано 25.09.13

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.11/12 + 618.177

©В. М. Запорожан², О. Ю. Іоффе¹, В. В. Євдокимова², Є. В. Попов³,
Т. В. Тарасюк¹, О. П. Стеценко¹, О. П. Гадюченко², І. П. Нігуца²

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця¹

Одеський національний медичний університет²

КУ "Міський пологовий будинок", Луганська область, м. Красний Луч³

ОДНОПОРТОВІ ЛАПАРОСКОПІЧНІ ХІРУРГІЧНІ ВТРУЧАННЯ ПРИ УРГЕНТНИХ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ СТАНАХ

ОДНОПОРТОВІ ЛАПАРОСКОПІЧНІ ХІРУРГІЧНІ ВТРУЧАННЯ ПРИ УРГЕНТНИХ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ СТАНАХ – При аналізі загальносоматичного та психоемоційного стану всіх пацієнок із ургентними гінекологічними захворюваннями, прооперованих за допомогою однопортового лапароскопічного хірургічного втручання, у ранньому та віддаленому післяопераційних періодах не було зафіксовано ускладнень, усіх хворих виписано зі стаціонару на 3 добу з нормальними показниками загальноклінічних методів дослідження, а через один тиждень їм було видалено внутрішньошкірний шов, що, у свою чергу, підтверджувалося добрим косметичним ефектом з боку ділянки дефекту шкіри, що прискорювало повернення пацієнок до звичайного способу життя.

ОДНОПОРТОВЫЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ УРГЕНТНЫХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ – При анализе общесоматического и психоэмоционального состояния всех пациенток с ургентными гинекологическими заболеваниями, прооперированных с помощью однопортового лапароскопического хирургического вмешательства, в раннем и отдаленном послеоперационных периодах не было зафиксировано ни одного послеоперационного осложнения, все больные были выписаны из стационара на 3 сутки с нормальными показателями общеклинических методов исследования, а через неделю им был удален послеоперационный внутрикожный шов, что подтверждалось хорошо достигнутым косметическим эффектом в области дефекта кожи и ускоряло возвращение пациенток к привычному образу жизни.

LAPAROSCOPIC SINGLE-PORT SURGERY WITH URGENT GYNECOLOGICAL PATHOLOGY – In the analysis of somatic and emotional levels of all patients with urgent gynecological pathologies after single-port surgery did not demonstrate any complications, all of them were discharged from the hospital at the third day of postoperative period with normal clinical indexes and in a one week they were removed a subcutaneous sutures, so, those women had good cosmetic results around area after surgical skin defect, that returned the patients to normal life.

Ключові слова: однопортова лапароскопічна хірургія, ургентні гінекологічні стани, ендометріоз.

Ключевые слова: однопортовая лапароскопическая хирургия, ургентные гинекологические состояния, эндометриоз.

Key words: single-port surgery, urgent gynecological pathology, endometriosis.

ВСТУП Лапароскопічні операції широко застосовують в сучасній хірургічній практиці. Пошук мінімально травматичної технології, що дозволяє виконати весь обсяг необхідного операційного втручання, а також скоротити період реабілітації пацієнта, привів до розробки "хірургії єдиного доступу". Однопортові операції дають можливість виконати операційне втручання на будь-якому органі черевної порожнини і заочеревинного простору через трансумбілікальний доступ. Ак-

туальним є питання застосування подібних операцій в гінекологічній практиці (безпліддя, синдром склерополікістозних яєчників, оклюзія маткових труб, ендометріюїдних кіст яєчників, міома матки тощо), де вкрай важлива найменша травматизація тканин, швидке соматичне, фізичне і психоемоційне відновлення у післяопераційному періоді, а також хороший косметичний ефект у ділянці хірургічного доступу [9, 10].

Метою дослідження було вивчити ефективність застосування однопортових лапароскопічних хірургічних втручань при ургентних гінекологічних станах. Об'єкт дослідження – пацієнтки з ургентними гінекологічними станами. Предмет дослідження – вплив і переносимість однопортових лапароскопічних хірургічних втручань на загальносоматичний і психоемоційний стан пацієнок з ургентною гінекологічною патологією. Методи дослідження – загальноклінічні, біохімічні, інструментальні (УЗД і МРТ органів малого таза), хірургічні, статистичні.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ За період з січня до грудня 2012 року в клініці кафедри загальної хірургії № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця на базі Київської міської лікарні № 3, за участю співробітників кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету було проведено 9 лапароскопічних хірургічних втручань однопортовим доступом при ургентних гінекологічних станах: апоплексія яєчника – 3 випадки, позаматкова вагітність – 3 випадки, розрив ендометріюїдної кісти яєчника – 3 випадки. Вік пацієнок, яких екстрено госпіталізовано на операційне лікування, становив від 18 до 31 року. Всіх жінок обстежено відповідно до клінічних протоколів, регламентованих наказами МОЗ України № 620 і № 676.

Діагностику ургентних хірургічних станів проводили комплексно, шляхом ретельного збору анамнезу, встановлення причинно-наслідкового зв'язку захворювання, обліку результатів клініко-лабораторних та інструментальних досліджень. Для діагностики ургентної патології використовували інструментальні методи дослідження: ультрасонографію (апарат фірми «Siemens Sonoline G60S» (Німеччина)) та магнітно-резонансну томографію органів черевної порожнини і малого таза (апарат фірми «Siemens Magnetom Concerto» (FSE T2 і FE 3D T1 FatSat) (Німеччина)).

Техніка операційних втручань при ургентних гінекологічних станах була стандартною. Всім пацієнткам проводили стандартну передопераційну підготовку. Операції виконували із застосуванням тотальної внутрішньовенної анестезії, інтубаційного ендотрахеального наркозу. Поздовжнім розрізом довжиною до 2 см трансум-

білікально розтинали черевну порожнину. Далі проводили постановку порту для лапароскопії. У 5 випадках використовували порт X-CONE фірми «KarlStorz» (Німеччина), в 4 випадках – порт SILS фірми «Covidien» (США). Застосовувані порти забезпечують максимальну мобільність інструментів при мінімальному діаметрі доступу, володіють простотою установки і надійністю фіксації в тканинах, забезпечують стабільне розміщення оптики й оптимальний кут огляду операційного поля. Після постановки порту створювався карбоксиперитонеум. Візуалізацію операційного поля здійснювали за допомогою лапароскопа з кутом огляду 30 °С діаметром 5 мм. Операційне втручання виконували за допомогою вигнутих і гнутих інструментів, ультразвукового скальпеля Ultracision фірми «Ethicon» (США).

Після завершення операції резектовані анатомічні структури занурювали в одноразовий контейнер і витягали з черевної порожнини разом з портом. При необхідності порожнину малого таза дрениували за допомогою поліхлорвінілового дренажу, встановленого через контрапертуру в клубовій ділянці. Операційну рану зашивали косметичним швом з використанням вікрилових ниток.

Хірургічна тактика лікування залежала від термінів виявлення патології, госпіталізації пацієнтки в стаціонар і обсягу крововтрати, а також загальносоматичного стану кожної конкретної пацієнтки. Інтенсивність болювого синдрому в післяопераційному періоді оцінювали за візуальною аналоговою шкалою (VAS). Статистичну обробку отриманих результатів проводили шляхом аналізу таблиць спряження із застосуванням критерію χ^2 з корекцією на безперервність за Естем. Для формування таблиць спряження використано програмне забезпечення MS Excel 2010, для основних розрахунків – програму Statistica 8.55.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Клінічні ефекти застосовуваного методу ендоскопічного втручання порівнювали з ретроспективними даними застосування традиційного, тритроакарного методів. Після виконання однопортових лапароскопічних операцій ускладнень в ранньому (наприклад зміщення лігатури, внутрішньоочеревинна кровотеча тощо) і віддаленому післяопераційних (наприклад нагноєння післяопераційного шва тощо) періодах не спостерігалось. Летальних випадків не було. Необхідності у проведенні гемотрансфузії не було, що може бути зумовлено своєчасним зверненням пацієнтки в стаціонар, своєчасним початком хірургічного лікування і мінімальним об'ємом гемоперитонеума.

Тривалість операції при використанні однопортового доступу коливалася від 30 до 90 хв (у середньому $62 \pm 2,2$ хв). З метою знеболювання в ранньому післяопераційному періоді застосовували ненаркотичні анальгетики. В якості антибактеріальної терапії використовували препарати широкого спектра дії. У перші дві доби після операції інтенсивність болювого синдрому за візуальноаналоговою шкалою у пацієнток, оперованих однопортовим доступом, становила $(3,9 \pm 0,1)$ бала ($p > 0,05$). Середній післяопераційний ліжко-день становив 3 доби. Всіх пацієнток виписано зі стаціонару в задовільному стані з нормальними показниками загальноклінічних методів дослідження. Післяопераційна рана загоювалась первинним натягом. Використання розсмоктуючих ниток при накладенні внутрішньошкірного шва забезпечувало хоро-

ший косметичний ефект і скорочення термінів післяопераційної реабілітації.

ВИСНОВКИ Застосування методики однопортових лапароскопічних втручань в ургентній гінекології дозволяє забезпечити :

- мінімальну травматичність (використання природного отвору (пупкового кільця) для проникнення в черевну порожнину);
- наявність хорошого косметичного ефекту в ділянці хірургічного втручання;
- значно менші тимчасові витрати щодо загальної тривалості операції порівняно зі стандартними лапароскопічними методиками;
- зниження інтенсивності болювого синдрому в ранньому післяопераційному періоді;
- скорочення термінів соціальної та трудової реабілітації у післяопераційному періоді.

Таким чином, використання однопортового доступу при виконанні лапароскопічних хірургічних втручань для лікування ургентних гінекологічних станів в умовах стаціонару дозволило не вдаватися до застосування техніки “відкритих” втручань, є операціями резерву. Тому запропонований метод є перспективним і економічно доцільним. Вважаємо за необхідне і рекомендуємо подальше його широке впровадження в гінекологічну та хірургічну практику для накопичення більшого досвіду і вдосконалення технічних навичок.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Евдокимова В. В. Выбор оптимального лечения и показания к применению однопортового лапароскопического доступа у женщин репродуктивного возраста с эндометриозом яичников / В. В. Евдокимова, С. Анжиони, А. А. Ефименко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – Тернопіль, 2012. – № 2. – С. 140–142.
2. Робот-ассистированная интуитивная лапароскопия Da Vinci в гинекологии. Первый отечественный опыт / Е. В. Кира, А. К. Политова, А. Ф. Алекперова, В. Я. Хайкина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 6. – С. 27–34.
3. Single Port Access Laparoscopy (SPAL) for endometrioma excision / S. Angioni, L. Mereu, G. Maricosu [et al.] // Article Type: CASE REPORT / Journal of Endometriosis. – 2010. – Vol. 2(2). – P. 95–98.
4. Autorino R. Laparoendoscopic single-site and natural orifice transluminal endoscopic surgery in urology: a critical analysis of the literature / R. Autorino, J. A. Cadeddu, M. M. Desai // Eur Urol 2011. – Vol. 59. – P. 26.
5. Gill I. S. Consensus statement of the consortium for laparoendoscopic single-site surgery / I. S. Gill, A. P. Advincula, M. Aron // Surgery Endoscopic. – 2010. – № 24. – P. 762.
6. Single-Port Surgery: Laboratory Experience with the da Vinci “VeSPA” / P. F. Escobar, G. Haber Pascal [et al.] // Platform. JLSLS. – 2011.
7. Laparoendoscopic single-site surgery in gynecology / A. N. Fader, S. Cohen, P. F. Escobar, C. Gunderson // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 22. – P. 331.
8. Single-incision Laparoscopic Surgery (SILS) in general surgery: a review of current practice // F. Froghi, M.H. Sodergren, A. Darzi, P. Paraskeva // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. – 2010. – Vol. 20. – P. 191.
9. Kaouk J. H. Robotic single-port transumbilical surgery in humans: initial report / J. H. Kaouk, R. K. Goel, G. P. Haber // BJU Int. – 2009. – Vol. 103. – P. 366.
10. Pryor A. D. Single-port cholecystectomy with the TransEnterix SPIDER: simple and safe / A. D. Pryor, J. R. Tushar, L. R. DiBernardo // Surg Endosc. – 2010. – Vol. 24. – P. 917.
11. Single port access laparoscopic myomectomy with X-Cone / L. Mereu, S. Angioni, A. Pontis [et al.] // Gynecological Surgery. – 2012. – 8 (3). – P. 337–340.

Отримано 18.09.13

СТАН ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ СИНДРОМІ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

СТАН ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ СИНДРОМІ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ – У даній статті розглянуто питання ролі жирової тканини в формуванні різних фенотипів синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Було вивчено рівні адипоцитокінів у жінок з СПКЯ залежно від наявності ожиріння. Виявлено дисфункцію жирової тканини у пацієнток з СПКЯ як з ожирінням, так із нормальною масою тіла.

СОСТОЯНИЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ – В статье рассмотрены вопросы роли жировой ткани в формировании различных фенотипов синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Были изучены уровни адипоцитокінов у страдающих СПКЯ женщин в зависимости от наличия ожирения. Выявлена дисфункция жировой ткани у пациенток с СПКЯ как с ожирением, так и с нормальной массой тела.

STATE OF ADIPOSE TISSUE WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME – In the article were described the questions of role the adipose tissue in making different phenotypes of polycystosis ovarii syndrome (PCOS). The levels of adipocytocines were learned in women either with obesity or without it. The dysfunctions of adipose tissue revealed in women with PCOS with obesity and in patients were suffered by PCOS, who have normal body weight.

Ключові слова: СПКЯ, адипоцитокіни, жирова тканина, ожиріння.

Ключевые слова: СПКЯ, адипоцитокіны, ожирение, жировая ткань.

Key words: PCOS, adipocytocines, obesity, adipose tissue.

ВСТУП Актуальність синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) пов'язана з розповсюдженням цієї патології, особливо серед молодих верств населення як у світі, так і в нашій країні, що призводить до погіршення показників репродуктивного здоров'я й істотно впливає на демографічну кризу. Так, практично кожна п'ята жінка репродуктивного віку має сукупність ознак, що характерні для СПКЯ як захворювання із численними клінічними фенотипами та навіть з варіаціями генотипових та фенотипових особливостей у різних популяціях, що ще раз збудовлює актуальність даної проблеми [1, 2].

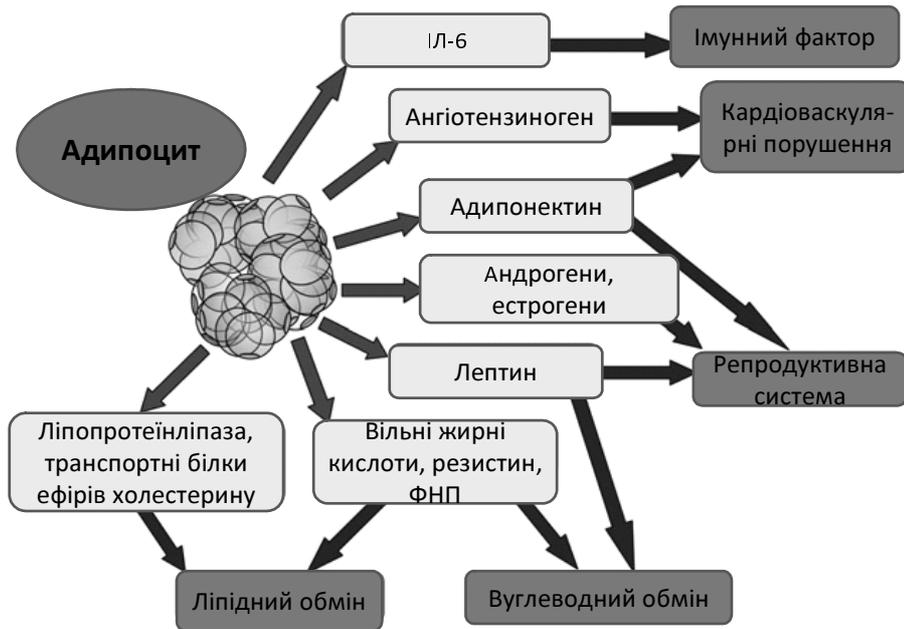
Незважаючи на великий обсяг проведених досліджень і успіхи, досягнуті в розумінні механізмів розвитку СПКЯ, ще й до сьогодні залишаються остаточно не визначеними як етіологія, так і первинні механізми його розвитку. В фінальному звіті Національного інституту здоров'я США (National Institutes of Health Evidence based Methodology Workshop on PCOS, 2012) з проблеми СПКЯ дану патологію визначено як одну з пріоритетних у збереженні здоров'я та якості життя населення, що потребує міждисциплінарних досліджень для визначення механізмів оваріальної, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковогалактозної та метаболічної дисфункції, встановлення переважання фенотипів СПКЯ та їх значення з точки зору ризику розвитку серцево-судинної патології, діабету та онкологічних захворювань.

Вважають, що частота синдрому полікістозних яєчників суттєво вища серед жінок з надмірною масою тіла та ожирінням. Так, у середньому від 30 до 75 % пацієнток з СПКЯ мають надмірну масу тіла. Однак хоча

поширення ожиріння і є високим у хворих з СПКЯ, надмірна маса тіла не входить до критеріїв діагностики даної проблеми [1, 3, 4]. Тому однією з актуальних проблем, яку досліджують в останні роки науковці, є роль ожиріння та адипоцитокінів у розвитку порушень дисфункції репродуктивної системи. До недавнього часу вважали, що адипоцити являють собою лише пасивну тканину для збереження додаткової енергії у вигляді жиру, однак на сьогодні існують незаперечні докази того, що адипоцити можуть функціонувати в якості ендокринних секреторних клітин. Важлива роль адипоцитокінів підтверджується тим фактом, що жирова тканина є одним з найбільших органів в організмі людини, тому загальний обсяг їх може значно впливати на гомеостаз в організмі навіть за умов невеликої їх продукції кожним адипоцитом. Таким чином, жирова тканина має ауто-, пара- й ендокринну функції і може впливати на функцію інших органів, секретуючи велику кількість речовин, що спричиняють різну біологічну дію на органи та системи (рис. 1) [5, 6].

Серед жиродериватних речовин на сьогодні добре вивчено лептин – пептид, що регулює харчову поведінку та енергетичний баланс та індукує зниження маси тіла. Лептин реалізує свій ефект через пригнічення гіпоталамічної секреції нейропептиду Y та проопіомеланокортину (ПОМК). Концентрація сироваткового лептину позитивно корелює з масою підшкірно-жирової клітковини та не залежить від кількості вісцерального жиру. Лептинові рецептори виявлені в багатьох периферичних тканинах, у тому числі в яєчниках та ендометрії [5]. Численні дослідження показали, що достатній рівень лептину є важливим фактором для статевого дозрівання і підтримки здатності до репродукції. При чому дія лептину на статеве дозрівання може відбуватись як на рівні гіпоталамуса, так і на рівні статевих залоз. Було виявлено, що лептин міститься у фолікулярній рідині в тих же концентраціях, що і у сироватці крові. Оскільки лептин являється ангіогенним фактором і може брати участь в механізмах селекції домінантного фолікула та утворення жовтого тіла, абсолютна та відносна недостатність цього гормону може сприяти розвитку ановуляції у жінок з нормальною масою тіла. Приймаючи до уваги дані про наявність мРНК рецепторів лептину в оваріальній тканині, R. Zachow, D. Magoffin продемонстрували пряму дію вказаного гормону на стероїдогенез клітин гранульозу щурів. При цьому було показано дозозалежну пригнічуючу дію лептину на концентрацію ІПФР-1, що потенціує синтез E₂-клітинами гранульозу [5, 7, 8].

Актуальним на сьогодні залишається вивчення ролі й інших адипоцитокінів при патології репродуктивної системи. Адипонектин – один з небагатьох адипоцитокінів з антиатерогенним впливом на метаболізм та патологічні зміни судин. Виявлено, що за умов розвитку ожиріння, особливо з переважанням вісцерального компонента, синтез даного адипоцитокіну зменшується. При цьому секреція адипонектину не змінюєть-



Michalakis. Adiponectin in reproduction. Fertil Steril 2010.

Рис. 1. Жирова тканина як ендокринний орган у здорових жінок.

ся у відповідь на прийом їжі або короточасний голод, не залежить від віку та циркадних ритмів.

Адипонектин реалізує периферичну дію через рецептори, AdipoR₁ та AdipoR₂, які наявні в багатьох тканинах, включаючи центральну нервову систему, яєчники, ендометрій. Крім того, адипонектин має ангіопротекторну дію, зменшує інсулінорезистентність, знижує продукцію глюкози печінкою та синтез ЛПДНЩ, пригнічує адгезію моноцитів та тромбоцитів до ендотелію, знижує продукцію ФНП- α макрофагами, пригнічує диференціювання преадипоцитів [5, 8, 9].

Ретинолзв'язуючий протеїн-4 (РЗП-4) теж належить до родини адипоцитокінів і є специфічним переносником ретинолу (вітаміну А). За даними ряду досліджень, встановлено корелятивний зв'язок між РЗП-4 і вісцеральним жиром. Це свідчить про більш значну роль саме вісцерального, а не підшкірного жиру в формуванні патогенетичних взаємозв'язків між РЗП-4 та інсулінорезистентністю [10]. Це відкриття підтвердили інші автори, які визначили посилення експресії мРНК РЗП-4 у вісцеральному жирі порівняно із зазначеним показником у підшкірній жировій тканині. Збільшені циркулюючі рівні РЗП-4 позитивно корелюють ще й з ектопічною акумуляцією жиру в печінці та скелетних м'язах [5, 11].

Зважаючи на представлені вище дані, метою дослідження було вивчення функції жирової тканини у жінок з СПКЯ залежно від наявності ожиріння.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 155 пацієнок віком від 20 до 35 років (середній вік – (27,7 \pm 1,6) року) з діагнозом СПКЯ, встановленим на основі Роттердамських критеріїв 2003 р. (порушення менструального циклу (ПМЦ) з оліго/ановуляцією, клінічні та/або біохімічні ознаки гіперандрогенії (ГА) та ультразвукові ознаки полікістозу (УЗ-ознаки ПК) за умови виключення інших причин гіперандрогенії та порушення оваріальної функції). Залежно від поєднання клінічних проявів пацієнок з СПКЯ поділили на фенотипи з визначенням ІМТ. На основі визначення ІМТ

за Quetelet дану когорту поділили на дві групи: перша група – жінки з ІМТ менше 25 (n=75); друга група – жінки з ІМТ більше 25 (n=80). Групу контролю склали 50 здорових жінок, яких поділили залежно від ІМТ на групи: К1 – з ІМТ менше 25 (n=25), К2 – здорові з ІМТ більше 25 (n=25). У всіх жінок визначали індекс HOMA = глюкоза крові натще (ммоль/л) \times інсулін крові натще (мкОД/мл) / 22,5. Для вивчення особливостей аутокринно-паракринного стану жирової тканини визначали вміст адипоцитокінів у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою тест-систем фірм “DSL” і “DRG” (USA), а також фірми “IBL” (Japan). Отримані цифрові дані обробляли за допомогою програм “Excel Microsoft Office 2010”.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ На основі аналізу структури клінічних проявів СПКЯ, за якими досліджуваним жінкам встановили діагноз, було виявлено значний поліморфізм їх поєднання: овуляторну форму (гіперандрогенія+УЗ-ознаки ПЯ) виявлено у 20,2 % (n=31), нормаандрогенну форму (оліго/ановуляція+УЗ-ознаки П) – 25 % (n=39), повний або класичний фенотип (оліго/ановуляція + гіперандрогенія + УЗ-ознаки ПЯ) – 26,3 % (n= 41), неповний класичний фенотип (гіперандрогенія і хронічна ановуляція без ультразвукових ознак ПЯ) – 28,5 % (n =44) пацієнок.

Аналіз особливостей фенотипів СПКЯ показав, що зустрічаються пацієнтки як з підвищеною, так і нормальною масою тіла (рис. 2), що спонукало нас до більш детального вивчення особливостей клінічного перебігу захворювання залежно від показника ІМТ пацієнок. Так, підвищення ІМТ частіше зустрічається при класичних формах СПКЯ у 63 % хворих, а при неповному класичному фенотипі – лише в 27 % хворих, при нормаандрогенному та овуляторному фенотипах СПКЯ – у 34 та 44 % хворих відповідно.

Отримані нами дані дозволяють зробити висновок, що надмірна маса не є остаточною і основною ланкою в патогенезі розвитку СПКЯ, і ще раз розвіюють міф про наявність СПКЯ тільки у жінок з ожирінням.

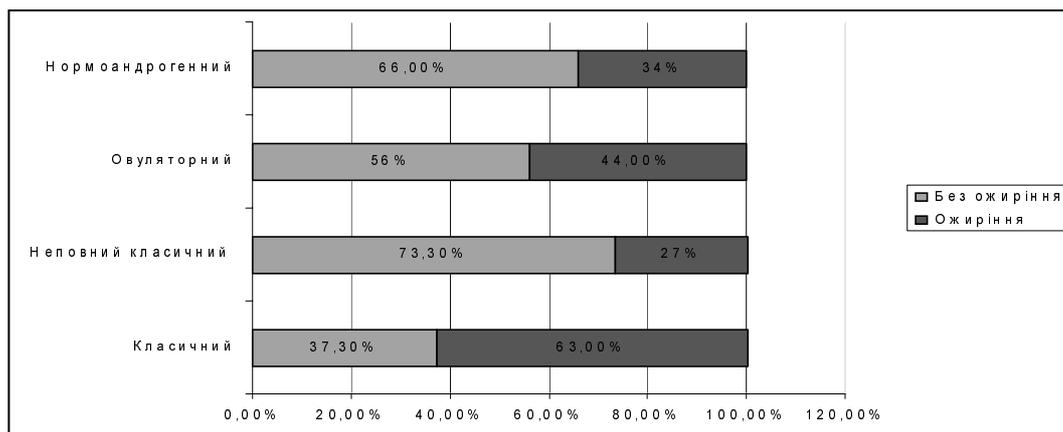


Рис. 2. Структура фенотипів СПКЯ залежно від наявності ожиріння.

Аналіз антропометричних даних показав, що у жінок з СПКЯ відмічається достовірне підвищення окружності талії, порівняно з групами контролю ($p < 0,05$) при відсутності різниці за масою тіла (табл. 1), що є свідченням тенденції до абдомінальної акумуляції жиру. Отримані дані підтверджують відомий факт про те, що роль жирової тканини в розвитку оваріальної дисфункції залежить не лише від наявності ожиріння, а і від типу розподілу жирової тканини. Саме тому вважаємо за доцільне більш детальне вивчення функції жирової тканини у даної когорти хворих.

При розрахунку індексу НОМА було виявлено вірогідно вищі його показники в групах з надмірною масою (друга – $4,14 \pm 0,74$; К2 – $5,13 \pm 1,64$) порівняно з групами жінок без надмірної маси (перша – $2,04 \pm 0,15$ та К1 – $0,99 \pm 0,1$), ($p < 0,05$) і перевищували референтні значення. Отримані нами дані ще раз вказують на наявність інсулінорезистентності у пацієнток з над-

мірною масою як у жінок з СПКЯ, так і без даної патології. При цьому, порівнюючи значення даного показника в групах жінок з нормальною масою, також виявлено вірогідно вищі значення індексу НОМА в групі з СПКЯ ($p < 0,05$) (рис. 3).

У ході дослідження було оцінено сироватковий вміст лептину. Так, гіперлептинемію було виявлено у групах з $IMT > 25$ як у здорових жінок, так і в пацієнток з СПКЯ, порівняно з групами без ожиріння (перша – $(402,11 \pm 00,01)$; К1 – $(377,36 \pm 65,54)$; друга – $(792,58 \pm 71,25)$ та К2 – $(780,9 \pm 83,5)$ мг/мл ($p > 0,05$), але не було виявлено вірогідної різниці між рівнями даного показника в групах з ожирінням. Разом з тим, спостерігалась тенденція до підвищення цього показника в групі з СПКЯ із нормальною масою тіла порівняно з контрольною групою здорових жінок без ожиріння. Отримані дані співпадають з даними інших дослідників про те, що при ожирінні виникає відносна

Таблиця 1. Динаміка антропометричних даних у жінок із СПКЯ на фоні метаболічного синдрому

Показник	Перша група (n=75)	Друга група (n=80)	Група К1 (n=25)	Група К2 (n=25)
ІМТ, кг/м ²	$21,42 \pm 0,23$	$31,17 \pm 0,89$	$20,49 \pm 0,28$	$29,52 \pm 1,54$
Окружність талії, см	$68,33 \pm 0,67^*$	$92,26 \pm 2,14^{**}$	$65,06 \pm 0,61$	$85,27 \pm 4,07$

Примітки: 1) * – різниця вірогідна відносно груп другої, К1, К2, $p < 0,05$;
2) ** – різниця вірогідна відносно першої, К1 груп, $p < 0,05$.

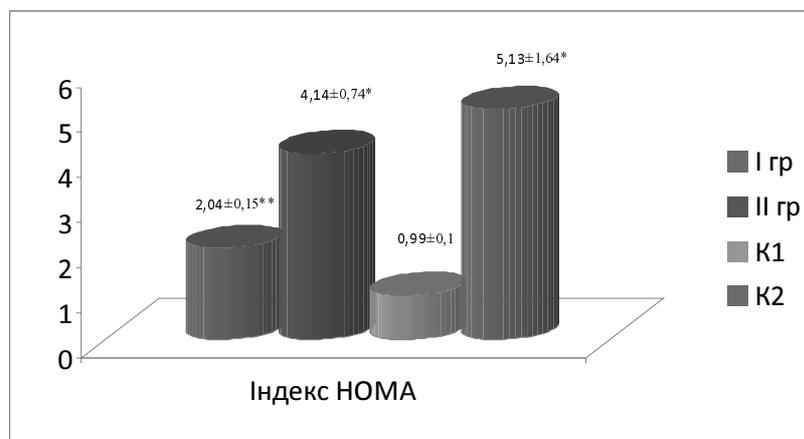


Рис. 3. Показники індексу НОМА в обстежених жінок.

Примітки: 1) * – різниця вірогідна відносно першої, К1 груп;
2) ** – різниця вірогідна відносно другої, К1, К2 груп.

резистентність гіпоталамуса до центральної дії лептину, в результаті чого за механізмом оборотного зв'язку рівень лептину в крові підвищується, однак дія лептину на периферичні тканини залишається незмінною [5, 8].

Порівнюючи рівні адипонектину в обстежуваних жінок, виявлено вірогідно нижчий рівень у жінок з ожирінням другої та К2 груп, порівняно з жінками без ожиріння ($p < 0,05$), а також вірогідно нижчий рівень адипонектину ($15,75 \pm 0,7$) мг/мл у пацієток з СПКЯ без ожиріння порівняно з здоровими жінками групи контролю без ожиріння ($19,25 \pm 1,8$) мг/мл, ($p < 0,05$) (рис. 4). Співставляючи отримані дані з даними ряду досліджень про те, що у жінок з СПКЯ низька концентрація адипонектину в плазмі була пов'язана з інсулінорезистентністю, а також виявлена негативна кореляція рівня адипонектину з абдомінальним типом розподілу жирової тканини, адипонектин можна розглядати як зв'язуючий ланцюг між ожирінням та розвитком СПКЯ [5, 9]. Важливо відмітити, що за даними світової літератури, саме зниження рівня адипонектину, як ангіопротекторного

фактора, може пояснити підвищений ризик виникнення відстрочених кардіоваскулярних ускладнень не тільки у жінок з СПКЯ та ожирінням, а й у пацієток з СПКЯ та нормальною масою тіла [9].

Аналізуючи рівні РЗГ-4 у групах здорових жінок, виявлено достовірно вищі рівні цього показника в групі з ожирінням (К2) порівняно з групою без ожиріння (К1) ($59,97 \pm 3,43$) мг/мл та ($45,3 \pm 3,17$) мг/мл відповідно ($p < 0,05$); і на відміну в групах жінок з СПКЯ спостерігалась тенденція до підвищення рівнів РЗГ-4 у пацієток з нормальною масою тіла порівняно з пацієтками з ожирінням. Також виявлено вірогідно вищі показники РЗГ-4 у пацієток з СПКЯ без ожиріння ($49,83 \pm 3,43$) порівняно зі здоровими жінками без ожиріння ($42,15 \pm 0,7$) ($p < 0,05$) (рис. 4). Отримані дані вказують на дисфункцію жирової тканини у пацієток з СПКЯ і співпадають із світовими даними про посилення експресії мРНК РЗП-4 у вісцеральному жирі та свідчать про необхідність подальших більш глибоких досліджень для вивчення ролі жирової тканини при дисфункції яєчників [10].

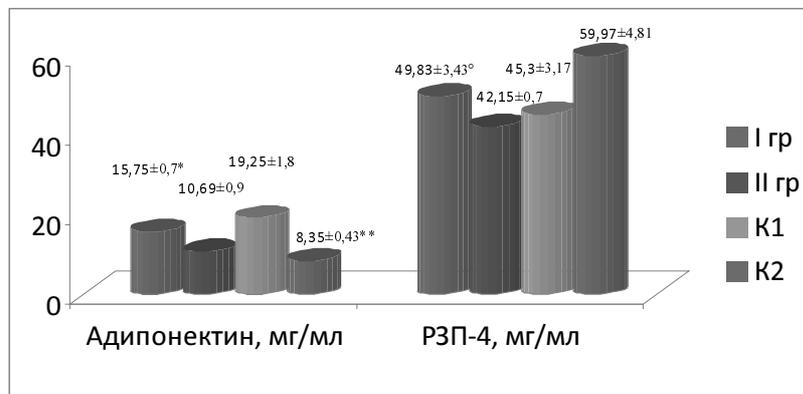


Рис. 4. Показники рівня адипонектину та РЗП-4 в обстежених жінок.

Примітки: 1) * – різниця вірогідна відносно другої, К1 груп; 2)** – різниця вірогідна відносно першої, К1 груп; 3) * – різниця вірогідна відносно другої, К2 груп.

ВИСНОВКИ Жінки з СПКЯ відрізняються від здорових достовірно підвищенням окружності талії при відсутності різниці у масі тіла, що є свідченням тенденції до абдомінальної акумуляції жиру, та в поєднанні з підвищеними показниками індексу НОМА вказують на наявність інсулінорезистентності у хворих на СПКЯ як з нормальним, так і підвищеним ІМТ. Зниження рівнів адипонектину та підвищення рівнів РЗГ-4 у хворих з СПКЯ, порівняно з групою контролю, вказують на наявність дисфункції жирової тканини як у жінок з нормальною, так і з підвищеною масою тіла з СПКЯ, але є більш вираженими у хворих з ожирінням.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы дифференциальная диагностика и лечение : методическое пособие для врачей / [И. И. Дедов и др.] // Эндокринологический Научный Центр РАМН. – Москва, 2006.
2. Polycystic ovary syndrome / G. N. Allahbadia, R. Agrawal. – 2007.
3. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan H Teede, A Deeks, L Moran BMC Medicine 2010.
4. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. 2004 revised consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003;81:19–25.
5. Метаболический синдром / под ред. чл.-корр. РАМН Г. Е. Ройтберга-М // МЕДпресс-информ, 2007, С. 142–150.

6. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis K. A. Toulis, D. G. Goulis, D. Farmakiotis, N. A. Georgopoulos, I. Katsikis, B. C. Tarlatzis, I. Papadimas, and D. Panidis Human Reproduction Update. – 2009. Vol. 15, № 3. – P. 297–307.

7. Шилин Д. Е. Метаболический синдром при гиперандрогении у девочек / Д. Е. Шилин // Эндокринология. – 2005. – № 4.

8. Kale-Gurbuz T. et al. Adiponectin, leptin and ghrelin levels in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome // J Pediatr Adolesc Gynecol. – 2013 //Feb;26(1):27–30.

9. The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction / Konstantinos G., Michalakis M. D., James H., Segars M. D. // Fertility and Sterility // Vol. 94, No. 6-November, 2010. – P. 1949–1955.

10. Magdalena Olszanecka-Giljanowicz. Are levels of visfatin and retinol-binding protein 4 associated with body mass metabolic and hormonal disturbances in women with polycystic ovary syndrome // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology // 162 (2012). – P. 55–61.

11. Broch M. Circulating retinol-binding protein-4, insulin sensitivity, insulin secretion, and insulin disposition index in obese and nonobese subjects / Broch M, Vendrell J, Ricart W, Richart C, Fernandez-Real JM // Diabetes Care. – 2007. – № 30. – P. 1802–1806.

12. Robert P. Endocrine and metabolic differences among phenotypic expressions of polycystic ovary syndrome according to the 2003 Rotterdam consensus criteria. / Robert P Kauffman // American Journal of Obstetrics & Gynecology // Volume 198, June 2008. – Issue 6. – P. 670.e1–670.e10.

Отримано 18.09.13

ФЕРОКІНЕТИКА ПРИ ВАГІТНОСТІ: РОЛЬ АЛІМЕНТАРНОГО ФАКТОРА

ФЕРОКІНЕТИКА ПРИ ВАГІТНОСТІ: РОЛЬ АЛІМЕНТАРНОГО ФАКТОРА – Метою дослідження було оцінити аліментарне забезпечення організму вагітних залізом. Встановлено, що частота залізодефіцитної анемії серед вагітних у м. Одесі складає 37,2 %, частота субклінічних форм сидеропенічного синдрому – 15,7 %. Сполучення залізодефіцитних станів та дисфункції плаценти в обстежених вагітних спостерігалось у 20,7 % випадків. Показано, що вживання заліза під час вагітності з раціонами харчування у середньому складає (19,8±0,5) мг на добу, що менше рекомендованих для вагітних значень, при цьому в 36,3 % випадків прийом заліза з денним раціоном не перевищувало 12 мг на добу. Рекомендовано проведення дієтологічних консультацій на прегравідарному етапі щодо вибору продуктів харчування з високим вмістом заліза.

ФЕРОКІНЕТИКА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: РОЛЬ АЛІМЕНТАРНОГО ФАКТОРА – Целью исследования была оценка алиментарного обеспечения организма беременных железом. Установлено, что частота железодефицитной анемии среди беременных в Одессе составляет 37,2 %, частота субклинических форм сидеропенического синдрома – 15,7 %. Сочетание железодефицитных состояний и дисфункции плаценты у обследованных беременных наблюдалось в 20,7 % случаев. Показано, что прием железа во время беременности с рационами питания в среднем составляет (19,8±0,5) мг на сутки, что меньше рекомендованных для беременных значений, при этом в 36,3 % случаев прием железа с дневным рационом не превышало 12 мг на сутки. Рекомендуется проведение диетологических консультаций на прегравидарном этапе по выбору продуктов питания с высоким содержанием железа.

FEROKINETICS IN PREGNANCY: THE ROLE OF NUTRITIONAL FACTORS – The aim of the study was to evaluate the nutritional support of the body pregnant women with iron. The frequency of iron deficiency anemia among pregnant women in Odessa is 37.2 %, the incidence of subclinical forms sideropenic syndrome – 15.7 %. The combination of iron deficiency and dysfunction of the placenta in pregnant women surveyed were observed in 20.7 % of cases. It is shown that iron intake during pregnancy with food rations on average (19,8±0,5) mg / day, which is less than the recommended values for pregnant women, while in 36.3 % of cases, the consumption of iron with daily ration should not exceed 12 mg day. There was recommended a dietary consultations at pregravidal stage for choosing foods that are high in iron.

Ключові слова: вагітність, залізодефіцитна анемія, аліментарний статус, профілактика.

Ключевые слова: беременность, железодефицитная анемия, алиментарный статус, профилактика.

Key words: pregnancy, iron deficiency anemia, nutritional status, prevention.

ВСТУП За даними експертів ВООЗ, анемія виявляється щороку в світі у 35–75 % вагітних [1]. У країнах СНД, за різними джерелами, від них страждає від 20 до 80 % вагітних, у розвинених країнах Європи та США – від 20 до 30 % [1, 2]. Особливо часто (до 78–80 %) залізодефіцитні стани зустрічаються у регіонах з високим рівнем народжуваності [1–3], однак в останні роки з'являються дані про тісну асоціацію сидеропенії із соматичними захворюваннями [4].

Залізо є мікроелементом, який бере участь у транспорті електронів, транспорті та депонуванні кисню,

формуванні активних центрів окиснювально-відновних ферментів. Надзвичайне враження механізмів, що забезпечують транспорт та депонування заліза [4, 5], робить вагітність додатковим чинником ризику розвитку залізодефіцитного стану, адже потреба в залізі плода забезпечується за рахунок резервів материнського організму.

Прогресуюча вагітність у кілька разів збільшує потребу організму в залізі. Так, в I триместрі вона складає 0,6–0,8 мг на добу, а вже в II – 2,8–3 мг на добу, і в III – 3,5–4 мг на добу. Це явище пов'язано з витратами на розвиток плаценти і плода (до 350–380 мг), утворенням додаткового глобулярного обсягу, що супроводжується посиленням еритропоезом (450–550 мг), витратами на міоглобін зростаючої матки й іншими потребами (150–200 мг). Дисбаланс надходження і витрачання заліза в організмі вагітної становить близько 60 мг на добу, а за період вагітності, пологів і лактації жінка втрачає близько 900 мг заліза, при цьому відбувається збіднення депо заліза в середньому на 50 % [6, 7].

Основним фактором, що чинить шкідливий вплив на організм матері й плід, при дефіциті заліза є тканинна гіпоксія з подальшим розвитком вторинних метаболічних розладів. Якщо під час фізіологічної вагітності споживання кисню збільшується на 15–33 %, то при анемії відбувається посилення гіпоксії шляхом зниження оксигенації тканин [1, 6]. Стан гемічної гіпоксії, підвищення концентрації лактату в тканинах і органах призводить до посилення продукції нирками еритропоєтину і, відповідно, стимуляції еритропоезу при легких формах ЗДА. Однак, починаючи з II триместру вагітності, спостерігається прогресуюче достовірне зниження концентрації феритину і збільшення концентрації трансферину при відносно зниженому рівні сироваткового заліза. Подібна динаміка ферокінетичних показників відповідає сидеропенічному стану, що характеризується негативним балансом заліза і поступовим виснаженням запасів даного мікроелемента в процесі вагітності. При цьому перш за все зменшується кількість заліза, депонованого в органах, потім транспортного заліза, далі заліза гемовмісних ферментів і, в останню чергу, заліза, який використовують на синтез гемоглобіну [7].

Одним із найважливіших факторів ризику виникнення ЗДА є аліментарний дефіцит. Він є найпоширенішим серед вегетаріанок, осіб з низьким рівнем доходів, а також жінок, які мають шкідливі харчові звички. Втім більшість з досліджень ролі аліментарного фактора у виникненні ЗДА у вагітних сфокусована на застарілих методах якісної оцінки харчування [8]. Впровадження USDA нових рекомендацій [9] з оцінки раціонів харчування дозволяє значно збільшити точність анкетних методів, які досі є найпоширенішими у клінічній практиці.

Метою дослідження було оцінити аліментарне забезпечення організму вагітних залізом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проведено на базі Міського пологового будинку № 2 протягом 2012–

2013 рр. Обстежено 212 вагітних у терміні вагітності 20–34 тижнів відповідно до наказу МОЗУ № 782 від 2005.12.29 “Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги” [10]. Вік вагітних коливався від 19 до 41 року, і середній вік склав (28,3±1,6) року. Додатково до загальноклінічних методів обстеження проводили анкетування щодо споживання харчових продуктів з різним вмістом заліза [11].

Статистичну обробку одержаних даних проводили за допомогою пакета програм “Statistica 10.0” (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Вік менархе знаходився у межах 11–15 років і в середньому склав (12,2±0,9) року. У 102 (48,1 %) обстежених жінок менструальний цикл порушений не був, середня тривалість його склала (27,4±0,4) дня. З патологічних змін найчастіше в анамнезі відзначали альгоменорею – у 58 (27,4 %), дисменорею – у 41 (19,3 %), поліменорею – у 33 (15,6 %) і олігоменорею – у 7 (3,3 %).

У багатьох вагітних відмітили супутні гінекологічні захворювання. Так, сальпінгоофорит був у 39 (18,4 %), дисфункція яєчників – у 20 (9,4 %), міома матки – у 33 (15,6 %), ендометріоз – у 27 (12,7 %). Серед екстрагенітальних захворювань у обстежених вагітних переважали хронічний пієлонефрит у стадії ремісії – 22 випадки (10,4 %) і захворювання серцево-судинної системи 47 (22,2 %).

При аналізі перебігу вагітності часто спостерігалися загроза переривання вагітності (27,8 %), особливо в I (13,7 %) і II (14,1 %) триместрах. Майже у половини (47,6 %) вагітних відзначено ранній гестоз, а у 22,2 %

– гестоз другої половини вагітності. Дисфункцію плаценти було виявлено у 87 (40,7 %) вагітних. Вихідний рівень гемоглобіну в багатьох жінок (37,2 %) був знижений менше 115 г/л. При оцінці вмісту заліза сироватки у жінок з анемією відзначено, що цей показник в середньому склав (11,5±0,6) мкмоль/л. Відповідно, рівень трансферину в сироватці крові у вагітних з проявами анемії був (4,5±0,4) г/л, а феритину – (16,3±1,1) мкг/л, що підтверджує діагноз залізодефіцитної анемії.

Подальший аналіз показав, що ще у 15,7 % випадках мають місце субклінічні прояви сидеропенічного синдрому у вигляді зниження показників трансферину та феритину. Таким чином, сумарна кількість вагітних із залізодефіцитом серед обстежених складає 47,9 %, що відповідає літературним даним. При цьому комбінація залізодефіциту та дисфункції плаценти мала місце у кожній п'ятій вагітній (20,7 % від загального числа обстежених).

При оцінці аліментарного статусу вагітних встановлено, що споживання заліза в середньому складало (19,8±0,5) мг на добу, що менше рекомендованих для вагітних значень. При цьому в 36,3 % випадків вживання заліза з денним раціоном не перевищувало 12 мг на добу. Як відомо, рекомендований рівень споживання (RDI) при вагітності складає 24–30 мг на добу.

Слід зазначити, що профілактика дефіциту заліза має принципове значення не тільки для вагітних, як фактор зниження ризику ускладнень при пологах, але, головним чином, для розвитку і стану плода. Одним із шляхів запобігання дефіциту заліза є дотримання принципів здорового харчування. Втім, вміст заліза у більшості продуктів харчування є невисоким (табл. 1).

Таблиця 1. Вміст заліза у стандартних порціях деяких харчових продуктів (USDA) [9]

Продукт	Стандартна порція	Вміст заліза, мг
Шпинат	125 мл, півтарілки	2–3,4
Томати	125 мл, півтарілки	2,4
Спаржа	6 стеблин	2,1
Картопля із шкіркою	Одна середня картоплина	1,3–1,9
Курага	60 мл, чверть тарілки	1,6
Вівсяні пластівці	175 мл (3/4 тарілки)	4,5–6,6
Макаронні вироби	125 мл, півтарілки	1,3
Качка	75 г (3–4 шматки)	1,8–7,4
Яловичина	75 г (3–4 шматки)	1,4–3,3
Баранина	75 г (3–4 шматки)	1,3–2,1
Курка	75 г (3–4 шматки)	0,4–2,0
Свинина	75 г (3–4 шматки)	0,5–1,5
Індичка	75 г (3–4 шматки)	0,3–0,8
Печінка свиняча	75 г (3–4 шматки)	6,2–9,7
Печінка куряча	75 г (3–4 шматки)	2,5–2,8
Восьминіг	75 г (3–4 шматки)	7,2
Креветки, краби	75 г (3–4 шматки)	2,2–2,3
Скумбрія	75 г (3–4 шматки)	1,4–1,7
Квасоля	175 мл, 3/4 тарілки	2,6–4,9
Зелений горошок	175 мл, 3/4 тарілки	2,2–2,5
Яйця курячі	2 великих яйця	1,2–1,8
Твердий сир	1 пластинка, 28 г	0,2–0,3
Кабачок	60 мл, 1/4 тарілки	1,4–4,7
Горіхи	60 мл, 1/4 тарілки	1,3–2,2
Гречка	170 мл, тарілка	2,2–3,7
Пшоно	170 мл, тарілка	1,1–1,7
Абіссинський теф	170 мл, тарілка	9,0–14,7
Морська капуста	2 столові ложки	0,8–1,1
Яблука	Одне середнього розміру	0,1–0,2
Тофу	Чверть упаковки, 28 г	1,6–2,0
Кавун	3 скибки	1,1–1,4

З огляду на поширеність аліментарного дефіциту заліза серед вагітних, поінформування жінок на етапі планування вагітності про вміст цього мікронутрієнта в основних продуктах харчування може бути ефективним засобом профілактики виникнення залізодефіцитних анемії та інших ускладнень вагітності.

ВИСНОВКИ 1. Частота залізодефіцитної анемії серед вагітних в Одесі складає 37,2 %, частота субклінічних форм сидеропенічного синдрому – 15,7 %.

2. Частота залізодефіциту та дисфункції плаценти в обстежених вагітних складає 20,7 %.

3. Споживання заліза під час вагітності з раціонами харчування в середньому складає (19,8±0,5) мг на добу, що менше рекомендованих для вагітних значень, при цьому в 36,3 % випадків споживання заліза з денним раціоном не перевищувало 12 мг на добу.

4. Рекомендовано проведення дієтологічних консультацій на прегравідарному етапі щодо вибору продуктів харчування з високим вмістом заліза.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Iron deficiency anaemia. Електронний ресурс. Режим доступу: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/index.html>
2. Iron status and its determinants in a nationally representative sample of pregnant women. / S. Vandevijvere, S. Amsalkhir, H. Van Oyen [et al.] // *J Acad Nutr Diet.* – 2013 May. – Vol. 113(5). – P. 659-666.
3. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries / S. R. Pasricha, H. Drakesmith, J. Black [et al.] // *Blood.* 2013. – Apr 4. – Vol. 121(14). – P. 2607-2617.
4. Nutrition Impact Model Study Group (anaemia). Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis / B.A. Haider, I. Olofin, M. Wang [et al.] // *BMJ.* – 2013 Jun 21. Vol. 346. – P. 3443.
5. Iron Deficiency & Overload. NY, Humana, 2009 – 884 p.
6. Maternal iron status influences iron transfer to the fetus during the third trimester of pregnancy / K.O. O'Brien, N. Zavaleta, S.A. Abrams, L.E. Caulfield // *Am J Clin Nutr.* – 2003 Apr. – Vol. 77(4). – P. 924-930.
7. Тарасова Н. Е. Феррокинтеика и механизмы ее регуляции в организме человека / Н. Е. Тарасова, Е. Д. Теплякова // *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* – 2012. – № 1. – С. 10-16.
8. Мамонова Л. Г. Современные проблемы питания беременных и кормящих женщин / Л. Г. Мамонова // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 99-102.
9. USDA National Nutrient Database for Standard Reference Електронний ресурс. Режим доступу <http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=8964>
10. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : наказ МОЗ України №782 від 2005.12.29. Електронний ресурс. Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20051229_782.html
11. Хорошилов И. Е. Клиническая нутрициология / И. Е. Хорошилов. – СПб.: ЭЛБИ, 2009 – 279 с.

Отримано 18.09.13

ПОКАЗНИКИ ФІБРОМАКСУ ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ ФАКТОР ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК З ХРОНІЧНИМИ ГЕПАТИТАМИ

ПОКАЗНИКИ ФІБРОМАКСУ ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ ФАКТОР ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК З ХРОНІЧНИМИ ГЕПАТИТАМИ – Порухнення менструальної функції (ПМФ) впродовж десятиліть турбує науковців світу. Особливо ця проблема актуальна в наш час, коли зростає роль жінок у суспільстві, яке спонукає їх до стабільної працездатності та продовження активного життя. Численні дослідження довели, що ПМФ часто зустрічаються у жінок з хронічним гепатитом (ХГ), тому необхідно враховувати морфофункціональний стан печінки та забезпечити вибір адекватної комплексної терапії ПМФ. Ми вивчали результати клінічних досліджень, показники фібромаксу в жінок з ПМФ та ХГ і визначили кореляційний зв'язок між ними. Обстежено 70 жінок репродуктивного віку з ПМФ та ХГ. Розроблено програму комплексного обстеження та профілактики ПМФ на тлі ХГ з урахуванням показників фібромаксу.

ПОКАЗАТЕЛИ ФИБРОМАКСА КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ – Нарушения менструальной функции (НМФ) на протяжении десятилетий беспокоят научный мир. Особенно эта проблема актуальна в наше время, когда возрастает роль женщин в обществе, требующая от них стабильной трудоспособности и продления активной жизни. Многочисленными исследованиями доказано, что НМФ часто встречаются у женщин с ХГ, поэтому необходимо учитывать морфофункциональное состояние печени и обеспечить выбор адекватной комплексной терапии НМФ. Мы изучали результаты клинических исследований, показатели фибромакса у женщин с НМФ и ХГ и определяли корреляционную связь между ними. Обследовано 70 женщин репродуктивного возраста с НМФ и ХГ. Разработана программа комплексного обследования и профилактики НМФ на фоне ХГ с учетом показателей фибромакса.

INDICATORS OF FIBROMAX AS PROGNOSIS FACTOR OF MENSTRUAL DYSFUNCTION IN WOMEN WITH CHRONIC HEPATITIS (CH) – Menstrual dysfunction (MD) disturbs world's scientists during for a long time. This problem is especially actually today. Women's role increases in society. Ability to work must be stabile. Active life must be continuing. Many investigations show, that the women with menstrual dysfunction have chronic hepatitis often, we must considerate morphological and functional liver's state and provide selection of adequate complex therapy MD. We study the results of clinic examinations, indicators of fibromax and correlation between this indicators. There were studied 70 reproductive age's women with menstrual dysfunction and chronic hepatitis. The program of the complex investigations and methods prophylaxis by using indicators of fibromax is made.

Ключові слова: порушення менструальної функції, дисфункціональні маткові кровотечі, дисменорея, олігоменорея, хронічні гепатити, фібромакс.

Ключевые слова: нарушения менструальной функции, дисфункциональные маточные кровотечения, дисменорея, олигоменорея, хронические гепатиты, фибромакс.

Key words: menstrual dysfunction, dysfunctional uterine bleeding, dysmenorrhea, oligomenorrhea, chronic hepatitis, fibromax.

ВСТУП Порухнення менструальної функції у жінок репродуктивного віку зумовлюють серйозну проблему, займаючи значну частку серед захворювань ре-

родуктивної системи, що призводять до втрати працездатності та погіршення якості життя молодих жінок, сягаючи 50–60 % [1–3]. Незважаючи на численні дослідження та суттєві досягнення в цій галузі, а також значний арсенал лікарських засобів, проблема ПМФ залишається актуальною, особливо при супутній патології печінки, яка обмежує вибір медикаментів внаслідок їх негативного впливу на гепато-біліарну систему і не дозволяє досягти достатнього лікувального ефекту [1, 2, 4–7]. При багатьох захворюваннях печінки, зокрема хронічних гепатитах, для вибору базової терапії та комплексного лікування важливе значення мають дані гістологічного дослідження печінки. Фібромакс – це достовірна, унікальна альтернатива печінкової біопсії, яку застосовують у пацієнтів з хронічними гепатитами. Фібромакс включає десять основних специфічних біомаркерів: рівень глюкози натще, загальний холестерин, тригліцериди, α_2 -макроглобулін, аполіпопротеїн А1, гаптоглобулін, загальний білірубін, АСТ, АЛТ, ГГТ [2, 4, 5, 8, 9].

Метою нашого дослідження було визначення показників фібромаксу, його кореляцію з клінічними проявами ПМФ на тлі хронічних гепатитів та розробка методу ефективної профілактики ПМФ у жінок репродуктивного віку на тлі ХГ з урахуванням показників фібромаксу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми обстежили 35 жінок з ДМК дітородного віку та ХГ, що склали першу групу, та 35 жінок – другу групу з олігоменореєю та ХГ. Контрольну групу становили 30 соматично здорових жінок репродуктивного віку. Всім жінкам визначали показники фібромаксу. Традиційну терапію ХГ проводили симптоматичними засобами лише при маніфестації клінічних проявів захворювання [1, 4–9]. Всім пацієнткам проводили клінічне обстеження, УЗД геніталій, органів черевної порожнини, клінічне дослідження крові, сечі, визначення маркерів до вірусу гепатитів В, С. Визначали десять основних специфічних біомаркерів фібромаксу: рівень глюкози натще, загальний холестерин, тригліцериди, α_2 -макроглобулін, аполіпопротеїн А1, гаптоглобулін, загальний білірубін, АСТ, АЛТ, ГГТ [8, 9].

Статистичну обробку отриманих даних проводили методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Середній вік обстежуваних жінок склав у досліджуваних групах (35,4±2,6) і (32,1±2,7) року, в контрольній – (27,5±2,3) року. У 20 (57,1 %) пацієнток першої групи діагностовано хронічний токсичний гепатит (ХТГ), у 15 (42,9 %) пацієнток був хронічний вірусний гепатит В і С (ХВГ). В другій групі ХТГ спостерігався у 24 (68,6 %), ХВГ – у 11 (31,4 %) пацієнток. ХВГ спостерігались від 3 до 14 років. В обох групах вказані захворювання були пропорційними. У жінок першої групи ДМК були від 3 до 7 років, у жінок другої групи оліго-

менорею спостерігали від 3 до 11 років. Спостереження тривало протягом 4 років. Обстеження проводили до лікування, після лікування та через 1 рік після лікування. Ультрасонографічні дослідження виконували до лікування, через кожні 6 місяців у 1 і 2 фазу менструального циклу протягом 1 року. До лікування в першій групі товщина ендометрію в 2 фазу склала (13,4±1,6) мм проти (8,6±1,7) мм в контрольній групі ($p<0,05$). У жінок другої групи товщина ендометрію склала (7,2±1,2) мм проти (8,6±1,7) мм в контрольній групі ($p<0,05$). Тривалість менструального циклу в першій групі склала 24,3 дня, у другій групі – 43,7 дня проти 27,7 дня в контрольній групі. ДМК у 27 (77,1 %) жінок супроводжувалась дисменореєю, в другій групі у 19 (54,3 %). Серед клінічних проявів дисменореї спостерігався: больовий синдром, головний біль у 27 (71,1 %) жінок у першій групі та у 28 (80,0 %) пацієнток другої групи, мастодинія у 27 (71,1 %) жінок в першій групі і у 26 (74,3 %) в другій групі, нерегулярні менструації – 16 (45,7 %) в першій групі та 31 (88,6 %) в другій групі. Вказані показники підтверджують літературні дані [1, 6–8]. Органічної патології з боку матки та придатків матки не виявлено [1, 3, 6–8].

Усіх пацієнток консультували гепатолог та інфекціоніст.

Результати біохімічних досліджень у жінок першої групи були такими: загальний білок (48,2±2,1) г/л, альбуміново-глобуліновий коефіцієнт склав 1:1,8. У пацієнток другої групи до лікування виявили наступні показники: загальний білок (57,8±4,9) г/л, причому альбуміново-глобуліновий коефіцієнт склав 1,5:1.

Дослідження показників фібромаксу проводили у жінок першої і другої груп при загостренні ХГ до і після лікування. Отримано наступні результати: у пацієнток першої групи до лікування α_2 -макроглобулін становив (5,46±1,39) г/л, в контрольній групі (1,93±0,38) г/л ($p<0,05$); гаптоглобін (4,23±1,17) г/л, в контрольній групі (1,07±0,52) г/л ($p<0,05$); аполіпопротеїн А1 (3,49±1,02) г/л, в контрольній групі (1,36±0,42) г/л ($p<0,05$); холестерин (8,4±1,8) ммоль/л, в контрольній групі (3,9±1,07) ммоль/л ($p<0,05$); тригліцериди (2,29±0,46) ммоль/л, в контрольній групі (1,7±0,4) ммоль/л ($p<0,05$); білірубін загальний (27,17±3,26) ммоль/л, в контрольній групі (11,17±1,29) ммоль/л ($p<0,05$); глюкоза (4,49±2,13) ммоль/л, в контрольній групі (3,67±1,16) ммоль/л ($p<0,05$); аланінамінотрансфераза (АЛТ) (121±21) Од/л; в контрольній групі (13±2) Од/л ($p<0,05$); аспаратамінотрансфераза (АСТ) (98±19) Од/л; в контрольній групі (17±4) Од/л ($p<0,05$); гамма-глутаматтрансфераза (ГГТ) (213±24) Од/л; в контрольній групі (31±3) Од/л ($p<0,05$). Після лікування рівень амінотрансфераз знизився до показників контрольної групи, ГГТ знизився до (43±7) Од/л. У другій групі рівень показників фібромаксу був наступним: α_2 -макроглобулін становив (4,93±1,67) г/л, в контрольній групі (1,93±0,38) г/л ($p<0,05$); гаптоглобін (5,11±1,15) г/л, в контрольній групі (1,07±0,52) г/л ($p<0,05$); аполіпопротеїн А1 (3,42±1,07) г/л, в контрольній групі (1,36±0,42) г/л ($p<0,05$); холестерин (7,9±1,4) ммоль/л, в контрольній групі (3,9±1,07) ммоль/л ($p<0,05$); тригліцериди (2,36±0,43) ммоль/л, в контрольній групі (1,7±0,4) ммоль/л ($p<0,05$); білірубін загальний (25,31±3,31) ммоль/л, в контрольній групі (11,17±1,29) ммоль/л ($p<0,05$); глюкоза

натще (4,11±3,02) ммоль/л, в контрольній групі (3,67±1,16) ммоль/л ($p<0,05$); АЛТ (102±13) Од/л ($p<0,05$) в контрольній групі (13±2) Од/л; АСТ (96±12) Од/л в контрольній групі (17±4) Од/л ($p<0,05$); ГГТ (137±10) Од/л в контрольній групі (31±3) Од/л ($p<0,05$). Важливо відзначити, що показники фібромаксу корелюють з виникненням ДМК, причому інтенсивність і тривалість кровотечі залежать від рівня досліджуваних показників функції печінки. Олігодисменорея у 14 (40,0 %) жінок другої групи спостерігалась на фоні загострення ХГ, у 21 (60,0 %) не відразу під час загострення ХГ, а через 1–1,5 місяця, тобто після завершення курсу лікування патології печінки. Це свідчить про порушення гормонального гомеостазу, зумовлене загостренням ХГ. Результати наших досліджень відповідають даним літератури [1, 4–9].

ВИСНОВКИ 1. Результати проведених досліджень виявили зміни показників фібромаксу, що свідчить про загострення ХГ та дають змогу оцінити морфофункціональний стан печінки.

2. Виявлений прямий кореляційний зв'язок між загостренням ХГ та виникненням ПМФ у жінок дітородного віку.

3. Розробка програми обстеження та профілактики ПМФ з урахуванням показників фібромаксу дасть змогу попередити рецидив захворювання.

Перспективи подальших досліджень Плануємо продовження дослідження інших ланок патогенезу ПМФ для оптимізації їх лікування, попередження рецидивів захворювання, покращення якості життя жінок, забезпечення реалізації репродуктивної функції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дубоссарская З.М. Теория и практика гинекологической эндокринологии / З. М. Дубоссарская. – Днепропетровск, 2005. – 409 с.
2. Игнатова Т.М. Хронические заболевания печени вирусной и невирусной этиологии у беременных: тактика ведения, лечения / Т. М. Игнатова // Вирусные гепатиты : информационный бюллетень. – 2002. – № 1 (14). – С. 3–11.
3. Татарчук Т. Ф. Эндокринная гинекология / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский. – Киев, 2003. – 304 с.
4. Радченко В. Г. Основы клинической гепатологии / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева. – СПб., 2005. – 860 с.
5. Ильченко Л. Ю. Хронические вирусные гепатиты: перспективы и достижения / Л. Ю. Ильченко, Г. Н. Якимчук // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 2. – С. 34–38.
6. Про організацію надання акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні : наказ № 620. – Київ, 2003.
7. Татарчук Т. Ф. Возможность применения антигомотоксических препаратов при лечении эндометриоза / Т. Ф. Татарчук, Н. Ф. Захаренко, О. И. Бодрягова // Перспективы використання антигомотоксичних препаратів в комплексному лікуванні захворювань уrogenітальної патології: тези доп. наук.-практ. симп. – К. 2001. – С. 26–28.
8. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection : a prospective study / F. Imbert- Bismut, V. Ratziu, L. Pieroni [et al.]; Lancet. – 2001. – Vol. 357, 9262. – P. 1069–1075.
9. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus : longitudinal validation in a randomized trial / T. Poynard, F. Imbert- Bismut, V. Ratziu [et al.] // J. Viral. Hepat. – 2002. – Vol. 9. – P. 1–6.

Отримано 30.09.13

ПАТОЛОГІЯ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ГОРМОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗУ

ПАТОЛОГІЯ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ГОРМОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗУ – При обстеженні 30 жінок з ендокринним безпліддям виявлено, що патологія ендометрія у пацієнток виникає на тлі високих рівнів пролактину та естрадіолу в поєднанні з низьким рівнем прогестерону. Гіперплазія ендометрія розвивається внаслідок гонадотропної дисфункції та гіперандрогенії. Після корекції гормонального гомеостазу відновити репродуктивну функцію вдалось у 33 % пацієнток. Тривалість гормонального лікування має бути не менше 6 місяців.

ПАТОЛОГІЯ ЕНДОМЕТРІЯ В ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ ГОРМОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗУ – При обстеженні 30 жінок з ендокринним бесплодием виявлено, що патологія ендометрія у пацієнток виникає на фоні високих рівнів пролактину та естрадіолу в поєднанні з низьким рівнем прогестерону. Гіперплазія ендометрія розвивається внаслідок гонадотропної дисфункції та гіперандрогенії. Після корекції гормонального гомеостазу відновити репродуктивну функцію вдалось у 33 % пацієнток. Длительність гормонального лікування повинна становити не менше 6 місяців.

ENDOMETRIAL PATHOLOGY IN WOMEN WITH INFERTILITY OF HORMONAL GENESIS – An examination of 30 women with endocrine infertility found that endometrial pathology in patients occurs against a background of high levels of prolactin and estradiol in combination with low levels of progesterone. Endometrial hyperplasia develops as a result of gonadotrophic dysfunction and hyperandrogenism. After correction of hormonal homeostasis could restore reproductive function in 33 % of patients. Hormonal treatment duration should be at least 6 months.

Ключові слова: ендокринне безпліддя, патологія ендометрія, лікування ендокринного безпліддя.

Ключевые слова: эндокринное бесплодие, патология эндометрия, лечение эндокринного бесплодия.

Key words: endocrine infertility, endometrial pathology, endocrine infertility treatment.

ВСТУП Ендокринне безпліддя у жінок репродуктивного віку займає друге місце після запальних захворювань і є важливою медичною та соціальною проблемою [1–3]. Основним механізмом розвитку гормонального безпліддя є ановуляція чи недостатність лютеїнової фази менструального циклу. Це зумовлено порушенням механізмів фолікулогенезу, розладом овуляції та гормональної регуляції. Гормональний дисбаланс може порушувати морфологію ендометрія [1, 3]. Недостатня продукція прогестерону призводить до неповноцінної секреторної трансформації ендометрія, тривала дія естрогенів призводить до гіперпластичних процесів ендометрія. Проблема гіперпластичних процесів зумовлена досить високим ризиком їх малигізації. Своєчасна діагностика патології ендометрія визначає ефективність обраної терапії. У зв'язку з цим, основним завданням діагностики є виявлення патології ендометрія та встановлення гормонозалежності гіперпластичного процесу від особливостей гормональних порушень у конкретної пацієнтки [4].

Оптимальне співвідношення естрадіолу і прогестерону в лютеїновій фазі менструального циклу забезпечує наявність нормального секреторного ендометрія, тимчасова гіперестрогенемія викликає просту

гіперплазію ендометрія, тривала гіперестрогенемія зумовлює розвиток аденоматозної гіперплазії [1, 2].

Метою роботи стало оцінити ефективність гормональної терапії у жінок з ендокринним безпліддям та патологією ендометрія.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 30 жінок репродуктивного віку з діагностованим ендокринним безпліддям та патологією ендометрія. Вік жінок складав від 23 до 39 років. Усі вони мали порушення репродуктивної та менструальної функції: первинне або вторинне безпліддя, ациклічні маткові кровотечі, гіперменорею.

Всім жінкам проводили загальноклінічне обстеження, визначення рівня гормонів, ультразвукове дослідження органів малого таза, гістероскопію та біопсію ендометрія.

Для вивчення гормонального фону визначали концентрацію фолікулостимулювального (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, естрадіолу (Е2), тестостерону (Т), пролактину (ПРЛ) на 7–9 дні менструального циклу, прогестерону (П) на 21–23 день менструального циклу в сироватці крові з використанням імуноферментного аналізу.

Ультразвукове дослідження проводили методом трансабдомінальної та трансвагінальної ехографії за стандартною методикою, гістероскопію виконували гістероскопом фірми "Карл Шторц".

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою комп'ютерних програм "Statistica 6.0" та "Excel 5.0"

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З анамнезу з'ясовано, що середній вік настання менархе становив (12,5±1,6) року. У всіх пацієнток діагностовано безпліддя: первинне – у 22 (73,3 %) жінок, вторинне – у 8 (26,7 %). Порушення менструального циклу за типом гіперполіменореї відмічено у 19 (63,3 %) жінок. За тестами функціональної діагностики та фолікулометрії було встановлено, що ановуляторні цикли мали місце у 25 (83,3 %) пацієнток, недостатність лютеїнової фази – у 5 (16,7 %) жінок.

Дослідження рівня гормонів у сироватці крові в динаміці менструального циклу показало, що у 20 (66,7 %) пацієнток був підвищений рівень Е2 протягом всього менструального циклу. В 27 (90,0 %) жінок виявлено низькі рівні прогестерону. Базовий рівень Е2 був високим ((503,3±31,2) пмоль/л), рівень прогестерону в лютеїнову фазу циклу був значно нижчим ((8,8±0,9) нмоль/л). Підвищений рівень ФСГ майже у 2 рази ((7,7±2,1) МЕ/л), ЛГ – у 1,5 рази ((8,9±0,8) МЕ/л) порівняно зі здоровими жінками. Базальний рівень пролактину був підвищеним у 7 (23,3 %) жінок, у 26 (86,7 %) пацієнток спостерігався підвищений рівень тестостерону ((3,0±0,8) нмоль/л).

Виявлено, що гіперплазія ендометрія у жінок репродуктивного віку розвивається на фоні гонадотропної дисфункції та гіперандрогенії. Високі рівні пролак-

тину та естрадіолу, знижений рівень прогестерону блокують повноцінне перетворення проліферативного ендометрія в секреторний, призводять до розвитку гіперплазії ендометрія.

При проведенні ультразвукового обстеження у всіх пацієнток діагностовано збільшене М-ехо, яке складало в середньому (15,3±1,7) мм. Всім пацієнткам проведено гістероскопічне дослідження, біопсію ендометрія з послідуочим гістологічним дослідженням. При проведенні гістероскопії у 20 (66,7 %) жінок були виражені ознаки гіперплазії ендометрія, у 4 (13,3 %) діагностовано поліпи слизової матки.

Результати гістологічних досліджень встановили залозисту гіперплазію ендометрія у 12 (40,0 %) пацієнток, в 18 (60,0 %) – залозисто-кістозну гіперплазію. Поліпи ендометрія мали місце у 5 (16,7 %) пацієнток.

Всім пацієнткам призначали терапію, скеровану на відновлення овуляції та встановлення двофазного менструального циклу. Терапію проводили залежно від рівня ураження гормональної системи організму. Одночасно виконували корекцію обмінно-ендокринних порушень, нормалізацію стану центральної нервової системи.

Результати проведеної терапії оцінювали за нормалізацією менструального циклу, клініко-лабораторних показників, УЗД, гістологічним дослідженням та відновленням репродуктивної функції.

Через 3 місяці після проведеного лікування кількість жінок з гіперполіменореєю становила 7 (23,3 %), через 6 місяців лікування – 2 (6,7 %) пацієнтки. Через 6 місяців лікування лише у 2 (6,7 %) жінок не вдалось відновити овуляторні цикли.

Контроль рівня гормонів проводили через 6 місяців і свідчив про позитивну динаміку змін гормонального гомеостазу: зменшення рівня гонадотропних гормонів у всіх жінок, нормалізація рівня пролактину в 85,8 % пацієнток, нормалізація рівня тестостерону в 92,3 % випадків. У 96,3 % рівень прогестерону підвищився до нормальних значень.

При ультразвуковому дослідженні ендометрія відмічено зменшення його середньої товщини до (6,8±1,2) мм.

Дані гістологічного дослідження ендометрія через 6 місяців лікування виявили атрофічні зміни слизової у 6 (20,0 %) пацієнток, секреторний тип ендометрія діагностували у 24 (80,0 %) жінок.

Протягом року від початку лікування вагітність настигла у 10 (33,3%) пацієнток. В однієї з них діагностовано завмерлу вагітність у терміні 6 тижнів гестації.

ВИСНОВКИ 1. Гормональна дисфункція у жінок призводить до гіперпластичних процесів в ендометрії, порушення секреторної фази зумовлює, у свою чергу, порушення процесів імплантації заплідненої яйцевої клітини.

2. Ключовою ланкою в терапії гіперпластичних процесів ендометрія є гормональне лікування, яке спрямоване на усунення відносної чи абсолютної гіперестрогенемії та відновлення нормального рівня прогестерону.

3. Рекомендована тривалість гормонального лікування залежить від ендокринної патології, у більшості випадків повинна тривати не менше 6 місяців.

4. Відновлення овуляторних циклів та корекція патологічних змін слизової матки дозволило відновити репродуктивну функцію у 33,3 % жінок протягом року спостереження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гилязутдинов И. А. Нейроэндокринная патология в акушерстве и гинекологии / И. А. Гилязутдинов, З. Ш. Гилязутдинова. – М. : Медпресс-информ, 2006. – 415 с.
2. Иванов Е. Г. Гиперандрогенные состояния у женщин / Е. Г. Иванов // Вопр. диагностики. – 2002. – № 2. – С. 27–31.
3. Лизин М. А. Лікування гіперплазії ендометрія / М. А. Лизин, І. І. Гудивок // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 3. – С. 98–101.
4. Діагностичний алгоритм внутрішньоматкової патології із застосуванням гістероскопії в жінок репродуктивного віку / В. О. Бенюк, Я. М. Винярський, В. М. Гончаренко [та ін.] // Здоровье женщины. – 2009. – № 6. – С. 54–56.

Отримано 18.09.13

ДИНАМІКА ЗМІН СУБПОПУЛЯЦІЙНОГО СКЛАДУ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ З ЗОВНІШНІМ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО ІМУНОМОДУЛЯТОРА

ДИНАМІКА ЗМІН СУБПОПУЛЯЦІЙНОГО СКЛАДУ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ З ЗОВНІШНІМ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО ІМУНОМОДУЛЯТОРА – В результаті обстеження 52 пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом виявлено, що проведення комплексного лікування із застосуванням низькомолекулярного метаболічного імуномодулятора 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі забезпечує збільшення відносної концентрації Т-хелперів (CD4-клітин), В-лімфоцитів (CD22) і натуральних килерів (CD16) та нормалізує імунорегуляторний індекс.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ВНЕШНИМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ИММУНОМОДУЛЯТОРА – В результате обследования 52 пациенток с наружным генитальным эндометриозом выявлено, что проведение комплексного лечения с применением низкомолекулярного метаболического иммуномодулятора 5-амино-1, 2, 3, 4-тетрагидрофталазин-1, 4-диона натриевой соли обеспечивает увеличение относительной концентрации Т-хелперов (CD4-клеток), В-лимфоцитов (CD22), натуральных киллеров (CD16) и нормализирует иммунорегуляторный индекс.

DYNAMIC CHANGES OF SUBPOPULATION COMPOSITION IMMUNOCOMPETENT CELLS OF PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH TREATMENT OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS AND USING LOW-MOLECULAR METABOLIC IMMUNOMODULATOR – The results of 52 patients examination with external genital endometriosis showed that the realization of complex treatment that used low-molecular metabolic immunomodulator 5-amino-1,2,3,4-tetrahydroftalazyn-1,4-dione sodium provides magnification of relative concentration T-helpers (CD4-cells), B-lymphocytes (CD22) and natural killers (CD16) and makes immunoregulatory index normal.

Ключові слова: ендометріоз, імунокомпетентні клітини, метаболічний низькомолекулярний імуномодулятор.

Ключевые слова: эндометриоз, иммунокомпетентные клетки, метаболический низкомолекулярный иммуномодулятор.

Key words: endometriosis, immunocompetent cells, low-molecular metabolic immunomodulator.

ВСТУП Згідно з даними літературних джерел, на сьогодні існує багато теорій щодо походження ендометріозу [1–3]. Разом з цим, серед науковців продовжують тривати активні дискусії відносно етіології та патогенезу вказаного захворювання. Аналіз опублікованих даних за останнє десятиліття вказує на те, що імунологічна дисрегуляція є одним із вагомих причинних факторів розвитку захворювання [4].

На сучасному етапі патогенетичний підхід до лікування ендометріозу базується на уявленні про те, що вказане захворювання є гормонозалежним і розвивається на фоні імунологічного дисбалансу [4–6]. Однак на сьогодні не існує чітко сформульованої думки відносно

механізму розвитку даної патології. Тому різноманітність теорій патогенезу захворювання доводить рівноправність клінічних підходів до терапії ендометріозу, що підтверджується позитивною динамікою клінічного перебігу за умови застосування різних схем лікування, які включають препарати з різною фармакодинамікою [4, 5, 7].

У сучасній гінекології тактика комплексного лікування ендометріозу передбачає застосування імунотропних препаратів [10]. Новим напрямком імунотерапії вказаної патології є застосування низькомолекулярних метаболічних імуномодуляторів, які володіють протизапальним ефектом, що особливо важливо для припинення прогресування явищ асептичного запалення осередків ендометріюїдних гетеротопій [10, 11].

З метою забезпечення адекватної імунокорекції важливо виявити порушення, що виникають на різних рівнях імунної регуляції. Одним із ефективних методів виявлення імунологічних порушень є дослідження субпопуляційного складу імунокомпетентних клітин.

Метою нашого дослідження було виявлення особливостей імунної відповіді організму в пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом, при проведенні комплексного лікування із застосуванням сучасного низькомолекулярного метаболічного імуномодулятора 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У відділенні оперативної гінекології Тернопільського обласного клінічного перинатального центру “Мати і дитина” та відділенні малоінвазивної хірургії КЗ ТОР “Тернопільська університетська лікарня” під нашим спостереженням знаходилося 52 пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом. Вік хворих коливався від 20 до 44 років. Діагноз ендометріозу яєчників був підтверджений під час операційного лікування. Хірургічне втручання в об’ємі видалення ендометріюїдного вогнища виконували лапароскопічним та лапаротомним доступами.

Усіх жінок поділено на три групи. Контрольна група включала 6 здорових жінок. До складу першої групи було віднесено 25 пацієнток, яким в післяопераційному періоді проводили три ін’єкції агоністів гонадо-рилізінг гормону. До складу другої групи увійшло 27 хворих, яким поряд з гормональним лікуванням застосовували імунотерапію.

У післяопераційному періоді (з 1 дня після операції) низькомолекулярний метаболічний імуномодулятор 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі вводили внутрішньом’язово протягом 5 днів по 200 мг 1 раз на добу, а впродовж наступних 15 днів – по 100 мг 1 раз на добу. З метою дослідження субпопуляційного складу імунокомпетентних клітин у хворих проводили забір периферичної крові з вени з 8 до 10 год ранку (натще). Протягом 1,5 год біологічний матеріал транспортували до лабораторії. Визначення

субпопуляції Т- і В-лімфоцитів проводили за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовано моноклональні антитіла проти рецепторів CD3 (Т-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери/індуктори), CD8 (Т-цитотоксичні), CD16 (натуральні кілери), CD22 (В-лімфоцити), використовуючи тест-системи виробництва ТОВНВЛ "Гранум" (Харків, Україна). Результати дослідження реєстрували за допомогою світлооптичного мікроскопа з імерсійною системою.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Визначення субпопуляцій імунокомпетентних клітин у групах клінічних спостережень проводили до операції та в післяопераційний період через 30 та 60 днів після операційного лікування.

В ході дослідження було виявлено, що у пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом відмічали зниження відносного вмісту Т-хелперів (CD4) та Т-кілерів (CD8), порівняно з показниками здорових осіб, на 28,2 та 14,1 % відповідно. При цьому спостерігали зниження імунорегуляторного індексу на 15,8 %. Відносний вміст природних кілерів (CD16) та В-лімфоцитів (CD22) від норми не відхилявся (табл. 1).

У післяопераційний період як в першій так і у другій групах обстежуваних пацієнток виявлено тенденцію до зростання відносного вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів. Однак в першій групі спостерігалось більш стрімке зростання даних показників переважно за рахунок зростання CD4-клітин. Так, на 15 та 30 день після операції у вказаній серії спостережуваних відмічено зростання вмісту Т-хелперів (CD4) на 21,0 та 44,1 %, порівняно з показниками, які отримано до проведення операційного втручання. Тоді як у вказані терміни в пацієнток другої групи вміст CD4-клітин зростав лише на 11,0 та 15,6 %.

За умови незначного зростання концентрації CD8-клітин в обох серіях спостережуваних хворих, показники імунорегуляторного індексу у вказаних клінічних групах суттєво відрізнялись. Так, в першій групі хворих на 15 та 30 добу після проведених операційних втручань вказаний індекс зростав на 22,5 та 38,8 % відповідно (порівняно з показниками, які було отримано до лікування). При цьому в другій групі значення імунорегуляторного індексу були нижчими від норми у всі терміни спостережень.

Таблиця 1. Субпопуляційний склад імунокомпетентних клітин у пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом у різні терміни лікування

Показник	Показник здорових осіб	Термін дослідження				
		до операції	15 доба після операції		30 доба після операції	
			перша група	друга група	перша група	друга група
CD3, %	62,5±3,7*	45,3±1,2	53,5±1,4	51,4±1,5	63,3±1,5	60,9±1,2
CD4, %	39,3±3,4*	28,2±0,7	35,7±1,7	31,3±1,1	40,6±2,1	32,6±2,3
CD8, %	20,5±2,1*	17,6±0,4	18,2±1,6	19,1±2,5	18,4±2,9	20,3±3,4
Index CD4/CD8	1,92±0,20	1,6±0,10	1,96±0,20	1,64±0,11	2,22±0,10	1,61±0,20
CD22, %	11,6±1,0*	12,1±0,6	13,5±1,2	11,2±0,7	15,9±0,7	11,4±1,3
CD16, %	13,5±1,8*	12,9±0,7	14,3±0,5	12,6±0,5	16,7±1,3	12,9±1,1

На фоні імунокоригуючої терапії також зростала концентрація В-лімфоцитів (CD22) та натуральних кілерів (CD16) на 15 та 30 добу спостережень (вказані показники зростали на 16,4; 5,9 % (15 доба) та 34,1 %; 29,5 % (30 доба) відповідно). Тоді як у другій групі хворих вищеописаної тенденції не спостерігалось.

Препарат "5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієва сіль" є похідним фталгідрозиду і володіє імуномодуючими та протизапальними властивостями за рахунок впливу на метаболічну та функціональну активності макрофагів, підсилює їх синтетичну функцію, сприяючи звільненню активатора плазмінотому ендотеліоцитами, попереджує тромботворення, покращує мікроциркуляцію та запобігає розвитку гіпоксії.

Під час клінічного спостереження у хворих жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом виявлено пригнічення клітинної ланки імунітету, що проявлялось зниженням відносного вмісту CD3-клітин та зниженням показників імунорегуляторного індексу CD4/CD8. При цьому останній був нижче норми в другій досліджуваній групі у всі терміни спостережень.

У процесі лікування пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом в першій та другій групах виявлено відмінності в динаміці зростання відносного вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів переважно за рахунок Т-хелперів (CD4-клітин), концентрація яких зростала на 44,1 % (в першій групі) через місяць після

початку лікування. Аналогічну тенденцію відмічали при дослідженні імунорегуляторного індексу, який зростав на 38,8 % на 30 день після операції на фоні базисної та імунокорегуючої терапії.

На помітну мобілізацію системи імунного захисту при комплексному лікуванні хворих на ендометріоз із застосуванням низькомолекулярних метаболічних імуномодуляторів вказувало збільшення концентрації природних кілерів (CD16) та В-лімфоцитів (CD22), які зростали через місяць відпочатку лікування на 34,1 та 29,5 % відповідно.

ВИСНОВКИ Аналізуючи результати імунологічних досліджень у пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом слід зробити висновок, що застосування низькомолекулярного метаболічного імуномодулятора 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі при проведенні комплексного лікування вказаної патології віднолює субпопуляційний склад імунокомпетентних клітин, мобілізує реакції клітинного імунітету, а відтак ефективно забезпечує імуотропний ефект. Вищевказане обґрунтовує доцільність включення запропонованого імуномодулятора в комплексне лікування хворих з ендометріозом за умови супутніх розладів імунної відповіді.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Адамян Л. В. // Проблемы репродукции / Л. В. Адамян, А. А. Осипова, М. М. Сонова. – 2006. – № 5. – С. 11–15.

2. Бурлев В. А. // Проблемы репродукции / В. А. Бурлев, А. В. Бурлев. – 2007. – № 2. – С. 45–51.
3. Пересада О. А. Клиника, диагностика и лечение генитального эндометриоза : учеб. пособ. / О. А. Пересада. – Минск : Бел. наука, 2001. – 274 с.
4. Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза : пособ. для врачей / В. С. Корсак, М. А. Тарасова, С. А. Сельков и др. – СПб. : Н-ЛЛ, 2002. – 21 с.
5. Локальная продукция цитокинов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / С. А. Сельков, Н. Л. Крамарева, О. В. Павлов, М. И. Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2002. – Т. LI, № 3. – С. 57–62.
6. Особенности системного и локального иммунного ответа у женщин с различными формами эндометриоза / Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова, Л. В. Посисеева [и др.] // Клинический иммунологический журнал. – 2004. – № 4. – С. 242–245.
7. Татарчук Т. Ф. Половые стероидные гормоны и иммунная система. Эндокринная гинекология / Т. Ф. Татарчук, В. П. Чернышов, А. О. Исламова. – Киев : Заповіт, 2003. – С. 181–199.
8. Корнеева И. Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке : автореф. дис. на соискание научн. степени д. мед. наук / И. Е. Корнеева. – М., 2003. – 38 с.
9. Чернова Е. Г. Клинико-иммунологическая эффективность ронколейкина в комплексном лечении наружного генитального эндометриоза : автореф. дис. на соискание научн. степени канд. мед. наук / Е. Г. Чернова. – М. : Б.и., 2002. – 24 с.
10. Патогенетическое обоснование применения иммуномодулятора “Галавит®” в терапии наружного генитального эндометриоза / М. И. Ярмолинская, М. А. Тарасова, С. А. Селютин [и др.] // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2008. – № 4. – С. 29–30.
11. Роль иммуномодулятора “Галавит” в онкологической и хирургической практике / Л. И. Коробкова, Л. З. Вельшер, А. Б. Германов [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – № 2. – С. 78–84.

Отримано 09.10.13

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ ІІВ СТАДІЇ ПІСЛЯ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ ІІВ СТАДІЇ ПІСЛЯ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ – Проаналізовано якість життя 85 хворих на рак шийки матки (РШМ) ІІВ стадії, які отримали комбіноване лікування. В роботі застосовували опитувальник EQ-5D (Ukrainian version, Best available), що є спрощеною версією розробленою Європейською організацією досліджень лікування раку опитувальника якості життя EORTC-QLQ-C30, передбачає включення мінімальних психометричних стандартів, необхідних для групових порівнянь. Хворі заповнювали опитувальник до початку лікування, після завершення неoad'ювантних курсів хіміотерапії та після завершення лікування. Застосування неoad'ювантної хіміотерапії в комбінованому лікуванні хворих на РШМ ІІВ стадії призводить до зниження якості життя, при цьому негативна динаміка спостерігається за всіма шкалами, а після завершення лікування відмічається покращення якості життя, а за шкалою "тривога/депресія" показники кращі, ніж до початку лікування. Оцінка показників якості життя хворих на РШМ ІІВ стадії необхідна для визначення соціально-медичних заходів з адаптації хворих до лікування і з метою їх наступної реабілітації.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ІІВ СТАДИИ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ – Проанализировано качество жизни 85 больных раком шейки матки (РШМ) ІІВ стадии, которые получили комбинированное лечение. В работе применяли опросник EQ-5D (Ukrainian version, Best available), который есть упрощенной версией разработанного Европейской организацией исследований лечения рака опросника качества жизни EORTC-QLQ-C30, предусматривает включение минимальных психометрических стандартов, необходимых для групповых сравнений. Больные заполняли опросник до начала лечения, после завершения неoad'ювантных курсов химиотерапии и после завершения лечения. Применение неoad'ювантной химиотерапии в комбинированном лечении больных РШМ ІІВ стадии приводит к снижению качества жизни, при этом негативная динамика наблюдается за всеми шкалами, а после завершения лечения отмечается улучшение качества жизни, а по шкале "тревога/депрессия" показатели лучше, чем в начале лечения. Оценка показателей качества жизни больных РШМ ІІВ стадии необходима для определения социально-медицинских мероприятий по адаптации больных к лечению и в целях их последующей реабилитации.

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER ІІВ STAGE AFTER COMBINED TREATMENT – There was analysed the quality of life of 85 patients with the cervical cancer of ІІВ stages which have got the combined treatment. In process applied a questionnaire EQ-5D (Ukrainian of version, Best of available), which is the simplified version developed European organization of researches of treatment of cancer of questionnaire of quality of life of EORTC-QLQ-C30, foresees including of minimum psychometric standards, necessary for the group comparisons. Patients filled questionnaire at the beginning of treatment, after the completion of neoadjuvant courses of chemotherapy and after the completion of treatment. Application of neoadjuvant chemotherapy in the combined treatment of patients with cervical cancer of ІІВ stages, results into the decline of quality of life, a negative dynamics is observed after all scales, and after the completion of treatment the improvement of quality of life is marked, and according to a scale "alarm/depression", indexes are better, than at the beginning of treatment. Estimation of indexes of quality of life of patients with cervical cancer of ІІВ stages is necessary to determine the stage of socio-medical measures of the

adaptation of patients to treatment and with a purpose them next rehabilitation.

Ключові слова: рак шийки матки (РШМ), ІІВ стадія, хіміотерапія, комбіноване лікування, якість життя.

Ключевые слова: рак шейки матки (РШМ), ІІВ стадия, химиотерапия, комбинированное лечение, качество жизни.

Key words: cervix cancer, ІІВ stage, chemotherapy, combine treatment, quality of life.

ВСТУП Рак шийки матки (РШМ) займає одне з провідних місць у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення жінок в Україні. Встановлено, що найбільшу частину хворих складають жінки з І (35,9 %) і ІІ стадіями хвороби (40,3 %), 16,9 % хворих з ІІІ і лише 5 % – це хворі з ІV стадіями процесу [1].

Найскладнішою є діагностика РШМ ІІВ–ІІІ стадій. Згідно з клінічною класифікацією FIGO, критерієм РШМ ІІВ стадії є інфільтрація параметріїв, що не досягає стінок таза. Вибір методу лікування хворих на РШМ ІІВ стадії складає предмет багаторічних дискусій між онкогінекологами, променевими терапевтами і хірургами [6, 11].

У зв'язку з незадовільними результатами лікування хворих на місцевопоширений РШМ, за останні 4–5 десятиліть у багатьох клініках як за кордоном [7, 11], так і в нашій країні [2] стали вивчати і активно впроваджувати у практичну діяльність хіміотерапію (ХТ). Показники 5-річного виживання серед хворих на РШМ ІІВ стадії, які отримували променево терапію (ПТ), як самостійний метод лікування, складає від 42 до 64,2 %, а при комбінованому лікуванні від 55,2 до 76,9 % [1, 11].

РШМ є однією з тих локалізацій онкогінекологічної патології, де успіхи радикального лікування в останнє десятиліття найбільш очевидні. Збільшення тривалості життя хворих на РШМ після хірургічного та променевого методів лікування сьогодні ставить питання не тільки про те, скільки прожила пацієнтка, але й як вона прожила. Зміна вікового складу хворих на РШМ зажадала зміни стратегії і тактики надання онкологічної допомоги цим пацієнткам, яка заключається не тільки у подальшому вдосконалюванні техніки хірургічного, хіміо- та променевого способів лікування, але й у пошуку адекватних підходів, що забезпечують гормональний, сексуальний і психоемоційний статус пацієнток як складових компонентів якості життя [2, 8, 10].

Якість життя (ЯЖ) є основним критерієм в тому випадку, коли не виявлено достовірної різниці виживання між групами хворих, яких включено в протокол багатоцентрового рандомізованого дослідження. У цьому випадку саме на основі даних про ЯЖ може бути зроблений вибір правильної програми лікування хворих. Виявилось, що ЯЖ хворих на РШМ, які отримували комбіновану терапію, була достовірною вища, ніж хворих, яким проводили тільки опромінення [3, 4, 8].

Вивчення ЯЖ онкологічного хворого до лікування у процесі терапії дозволяє отримати надзвичайно

цінну, багатогранну інформацію про індивідуальну реакцію людини на хворобу, і лікування, яке проводять, на ускладнення лікування [5, 9]. Динамічне вивчення ЯЖ після завершення лікування дозволяє здійснювати тривалий моніторинг стану хворого в період реабілітації, відстежувати ранні й пізні ускладнення захворювання, а також побічні дії лікування.

Метою дослідження стало вивчити якість життя хворих на РШМ ІІВ стадії, які отримували неoad'ювантну ПХТ в комбінованому лікуванні.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проаналізовано результати лікування 85 хворих на РШМ ІІВ стадії, які отримали радикальне лікування в Івано-Франківському ОКОД з 2007 до 2012 року. Критерієм відбору хворого був плоскоклітинний РШМ ІІВ стадії, який верифікували у всіх хворих при морфологічному дослідженні пухлини шийки матки. Діагноз РШМ встановлювали, враховуючи клінічну картину, гінекологічний огляд (розміри первинної пухлини, стан склепін та параметрів), дані цитологічного і гістологічного досліджень прицільної біопсії пухлини та результати додаткових методів обстеження (цистоскопія, ректороманоскопія, рентгенографія ОГК, УЗД та МРТ органів черевної порожнини і малого таза).

Всі 85 хворих отримували неoad'ювантну системну ПХТ за схемою FP (цисплатин 100 мг/м², 5-фторурацил 1000 мг/м² з 1-го до 4-го дня) 2–3 курси кожні 3 тижні, операційне втручання в об'ємі пангістеректомії III типу, при несприятливих факторах прогнозу призначали післяопераційний курс ПТ до сумарної вогнищевої дози 40 Гр.

У роботі ми застосовували опитувальник EQ-5D (Ukrainian version, Best available), який є спрощеною версією розробленого Європейською організацією досліджень лікування раку опитувальника якості життя EORTC-QLQ-C30, передбачає включення мінімальних психометричних стандартів, необхідних для групових порівнянь. Його методика передбачає вивчен-

ня ступеня активності та всіх компонентів якості життя пацієнта. Перевагою скороченої версії є доступність і швидкість заповнення, зіставлення із загальноприйнятими поняттями благополуччя у нашій країні. Анкета-опитувальник складалась із 5-ти основних параметрів та шкали оцінки власного здоров'я. Хворі заповнювали опитувальник до початку лікування, після завершення неoad'ювантних курсів ПХТ (перед операцією) та після завершення лікування.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням стандартного пакета програм "Statistica 6.0".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Опитування проводилось шляхом інтерв'ю. Тестування однієї хворої займало до 20 хв. Для порівняльного аналізу ЯЖ було набрано групу 30 здорових жінок, які максимально відповідали за віком, освітою та сімейним положенням. Для швидкого аналізу категорії (групи) нумерувались у послідовному порядку від 1 до 5. У кожній підгрупі дескриптори категорій нумерувались у порядку: а – вказана ознака не виявлялась; б – ознака виявлялась незначно, помірно; в – ознака була явною, суттєво впливала на самооцінку стану за вказаною категорією.

Обстежені нами здорові люди мали високу фізичну активність (табл. 1), проблеми з фізичним навантаженням не складали обмеження їх життєдіяльності. У хворих на РШМ обмеження рухової активності спостерігалось лише у 10 (11,8 %) пацієнтів. Так само, як і у здорових людей, фізичні (рухово-моторні) проблеми не мали суттєвого впливу в обмеженні життєдіяльності.

За результатами опитувальника можна стверджувати, що самообслуговування пацієнтів не страждає, вони можуть самостійно виконувати повсякденні маніпуляції, не потребуючи сторонньої допомоги.

Разом з тим, через особливості клініки РШМ (кровотечі, контактні кровотечі, больовий синдром, пато-

Таблиця 1. Оцінка якості життя за даними опитувальника EQ-5D у здорових осіб та у хворих на рак шийки матки ІІВ стадії до лікування (n, %±m)

Група (категорії)/ дескриптори груп	Здорові		Хворі на РШМ		p
	(n=30)	(%±m)	(n=85)	(%±m)	
Рухливість – 1					
1а	30	100,00	75	88,2±3,5	p<0,01
1б	–	0,00	10	11,8±3,5	
1в	–	0,00	–	0,00	
Самообслуговування – 2					
2а	30	100,00	63	74,1±4,8	p<0,01
2б	–	0,00	22	25,9±4,8	
2в	–	0,00	–	0,00	
Звичайна повсякденна діяльність – 3					
3а	30	100,00	55	64,7±5,2	p<0,01
3б	–	0,00	27	31,8±5,0	
3в	–	0,00	3	3,5±2,0	
Біль/нездужання – 4					
4а	30	100,00	68	80,0±4,3	p<0,01
4б	–	0,00	17	20,0±4,3	
4в	–	0,00	–	0,00	
Тривога/депресія – 5					
5а	23	76,7±7,7	23	27,1±4,8	p<0,01
5б	7	23,3±7,7	46	54,1±5,4	
5в	–	0,00	16	18,8±4,2	

Примітка. p – рівень значущості відмінності показників у хворих на рак шийки матки ІІВ стадії порівняно із здоровими.

логічні виділення тощо), значна частина хворих вказувала на певне обмеження та труднощі при заняттях звичайною повсякденною діяльністю. Більше половини осіб, залучених у дослідження 55 (64,7 %) не відмічали труднощів займатися звичайною повсякденною діяльністю, 27 (31,8 %) хворих відмічали помірно зниження працездатності при виконанні професійних обов'язків, навчання, хатньої роботи, участі у справах сім'ї або дозвіллі. У 3 (3,5 %) осіб перебіг недуги супроводжувався значним обмеженням при виконанні звичайної повсякденної діяльності.

Більшість хворих на РШМ (80 %) не вказувала на больовий синдром. 17 (20 %) пацієнток описували біль як помірний, що супроводжувався загальним нездужанням.

Різко вираженою в обмеженні життєдіяльності та в оцінці ЯЖ була роль емоційних проблем. 46 (54,1 %) пацієнток вказували на наявність епізодів тривоги та депресії, а 16 (18,8 %) пацієнток – на тривожний та депресивний стан, який був вираженим. На цьому фоні спостерігалось зниження показників загального сприйняття здоров'я, енергійності, настрою та життєздатності, психічного здоров'я. В межах цих показників хворі мали погіршення взаємовідносин з навколишніми, проблеми в інтимному спілкуванні. Погіршення взаєморозуміння з оточуючими людьми можна пояснити вимушеним обмеженням соціальних контактів через зниження працездатності та зростаючим внутрішнім незадоволенням фактичним станом справ. З цього випливав цілий спектр негативних емоцій та незадоволення собою. Факт госпіталізації в клініку та подальше лікування поглиблювали негативний настрій та емоційний стан пацієнтів. Лише у 23 (27,1 %) хворих були відсутні тривога або депресія.

Середні значення за шкалою уявлюваного стану здоров'я становили в нормі (76,7±7,7) бала (за 100-бальною градацією). У хворих на РШМ до лікування

вказаний показник був достовірно нижчий і становив (58,6±0,47) бала. Слід зазначити, що даний параметр є найбільш суб'єктивним і може мати значення лише при порівнянні його у динаміці в процесі лікування.

Таким чином, зниження якості життя у хворих на РШМ більшою мірою зумовлено наявністю больового синдрому та обмеженням можливості повноцінної реалізації потреби в соціальній активності, а ЯЖ може розглядатись як вагомий самостійний показник стану хворих та обґрунтовувати цілеспрямоване обстеження пацієнток.

Оцінюючи динамічні показники ЯЖ хворих, залежно від етапу лікування, відмітили, що доопераційний період та суб'єктивна оцінка пацієнток після завершення терапії мали достовірні відмінності. Таким чином, неоад'ювантна ПХТ дещо погіршувала основні параметри якості життя, але ці показники швидко відновлювалися після завершення лікування. Серед позитиву слід відзначити зменшення рівня тривоги, оскільки пацієнтки відчували себе більш впевнено, були переконані, що успіх радикальної операції закладається вже на етапі доопераційного лікування злоякісного захворювання (табл. 2).

Зіставивши ступінь тяжкості загального стану хворого з показниками ЯЖ до і після лікування, відзначалась чітка закономірність – найвираженіші прояви погіршення ЯЖ відмічались у найбільш соматично тяжких пацієнтів. При цьому простежувалась залежність ступеня тяжкості загального стану та погіршення ЯЖ із віком пацієнтів і притаманними цьому супутніми захворюваннями, особливо субкомпенсованими. Цей контингент пацієнтів після неускладненого післяопераційного періоду продовжував зазначати негативне сприйняття свого самопочуття.

Ретроспективний аналіз засвідчив про безсумнівну роль віку, як прогностичного фактора щодо несприятливого перебігу післяопераційного періоду і

Таблиця 2. Динаміка оцінки якості життя за даними опитувальника EQ-5D у хворих на рак шийки матки ІІВ стадії до і після лікування (n, %±m)

Група (категорії)/ дескриптор групи	Після першого етапу лікування		Після завершення лікування		p
	(n=85)	(%±m)	(n=85)	(%±m)	
Рухливість – 1					
1а	53	62,4±5,3	70	82,4±4,1	p<0,01
1б	27	31,8±5,0	14	16,5±4,0	p<0,05
1в	5	5,9±2,6	1	1,2±1,2	p>0,05
Самообслуговування – 2					
2а	41	48,2±5,4	62	72,9±4,8	p<0,01
2б	39	45,9±5,4	22	16,5±4,0	p<0,01
2в	5	5,9±2,6	1	1,2±1,2	p>0,05
Звичайна повсякденна діяльність – 3					
3а	9	10,6±3,3	18	21,2±4,4	p>0,05
3б	31	36,5±5,2	46	54,1±5,4	p<0,05
3в	45	52,9±5,4	21	24,7±4,7	p<0,01
Біль/нездужання – 4					
4а	28	32,9±5,1	64	75,3±4,7	p<0,001
4б	52	61,2±5,3	21	24,7±4,7	p<0,001
4в	5	3,5±2,0	0	0,00	p<0,05
Тривога/депресія – 5					
5а	18	21,2±4,4	56	65,9±5,1	p<0,001
5б	55	64,7±5,2	26	30,6±5,0	p<0,001
5в	11	12,9±3,6	3	3,5±2,0	p<0,05

Примітка. p – рівень значущості відмінності показників у хворих на рак шийки матки ІІВ стадії після I етапу лікування і після завершення лікування.

низької якості життя. Показники ЯЖ у хворих молодого віку були значно і достовірно вищі, ніж у пацієнтів старшого віку. Одночасно задоволення хворих своїм психічним самопочуттям меншою мірою залежить від віку, що можна пояснити впливом адаптативних механізмів та бажанням пацієнтів якомога швидше повернутись до повноцінного життя.

Таким чином, вікове зниження ЯЖ пов'язане з більш тяжким загальним станом хворої, більшою частотою післяопераційних ускладнень, порівняно з молодим віком і супутньою патологією, головним чином, серцево-судинної системи.

ВИСНОВКИ Рівень якості життя хворих на РШМ ІІВ стадії знижується в процесі лікування, при цьому негативна динаміка спостерігається за всіма шкалами, а після завершення лікування відмічається покращення якості життя. Отже, застосування неoad'ювантної ПХТ в комбінованому лікуванні погіршує якість життя хворих, але швидко відновлюється, а за шкалою "тривога/депресія" показники кращі, ніж до початку лікування. Оцінка показників якості життя хворих на РШМ ІІВ стадії необхідна для визначення соціально-медичних заходів щодо адаптації хворих до лікування і з метою їх наступної реабілітації.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Рак в Україні, 2009-2010/ З. П. Федоренко, А. В. Гайсенко, Л. О. Гулак [та ін.] : бюлетень Національного канцер-реєстру. – 2011. – № 12. – С. 57–58.
2. Проблема сохранения качества жизни после комбинированного лечения больных раком шейки матки / Г. В. Бондарь, В. Г. Шлопов, Н. Г. Семикоз [и др.] : тезисы III съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск, 2004. – Т. 1. – С. 86–88.
3. Ионова Т. И. Понятие качества жизни больных онкологического профиля / Т. И. Ионова, А. А. Новик, Ю. А. Сухонос // Онкология. – 2000. – Т. 2, № 1–2. – С. 25–28.
4. Тамбиева З. А. Оценка психоэмоционального состояния больных раком шейки матки после радикального лечения / З. А. Тамбиева, Е. А. Ульрих, А. Ф. Урманчеева : тезы XI з'їзду онкологів України. – Київ, 2006. – С. 197.
5. Качество жизни больных раком шейки матки I, II стадии после радикальных методов лечения / Е. А. Ульрих, З. А. Тамбиева, А. Ф. Урманчеева [и др.] // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 5. – С. 717–721.
6. Fu J. H. Comparison of clinical efficacy of three different neoadjuvant approaches (chemotherapy combined vaginal intracavitary irradiation, neoadjuvant chemotherapy alone or radiotherapy) combined with surgery for patients with stage Ib2 and IIa2 cervical cancer / J. H. Fu, Z. Gao, C. C. Ren // Asian. Pac. J Cancer Prev. – 2013. – 14(4). – P. 2377–2381.
7. Preference-based utility scores for adverse events associated with the treatment of gynecologic cancers / E. L. Jewell, M. Smrka, G. Broadwater [et al.] // Int. J Gynecol Cancer. – 2013. – Jul;23(6). – P. 1158–1166.
8. Katepratoom C. Lower urinary tract dysfunction and quality of life in cervical cancer survivors after concurrent chemoradiation versus radical hysterectomy / C. Katepratoom, T. Manchana, N. Amornwichee // Int. Urogynecol J. – 2013. – PMID: 23818129.
9. Long-term prospective longitudinal evaluation of emotional distress and quality of life in cervical cancer patients who remained disease-free 2-years from diagnosis / G. Mantegna, M. Petrillo, G. Fuoco [et al.] // BMC Cancer. – 2013. – Mar.18. – №13. – P. 127.
10. Maintenance of ovarian function in end-of-life cervical cancer patient following primary surgico-radiotherapy and ovarian transposition / R. V. Sicam, K. G. Huang, Y. C. Chang [et al.] // J Gynecol. Oncol. – 2013. – Apr;24(2). – P. 204–207.
11. Outcome of stage IB2-IIIB patients with bulky uterine cervical cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy / K. Uegaki, M. Shimada, S. Sato [et al.] // Int. J Clin. Oncol. – 2013. – Apr.17.

Отримано 30.08.13

ОСОБЛИВОСТІ РЕАБІЛІТАЦІЇ ВАГІТНИХ З ПОЛІТРАВМОЮ

ОСОБЛИВОСТІ РЕАБІЛІТАЦІЇ ВАГІТНИХ З ПОЛІТРАВМОЮ – У статті висвітлено особливості реабілітації залежно від травмогенезу та клініко-епідеміологічних характеристик постраждалих вагітних жінок, які отримали політравму. Перше місце в травмогенезі політравми у вагітних займає побутова травма, спричинена побиттям, тому переважає пошкодження голови та живота шляхом прямого удару. Друге місце посідають дорожньо-транспортні пригоди (ДТП), тому поєднуються травми кінцівок, голови і компресійні пошкодження живота. Катотравма при падінні з висоти зумовлює генералізоване пошкодження кісток і внутрішніх органів, що призводить до втрати вагітності у 70 % випадків з політравмою. Спроба суїциду призводить до тривалої гіпоксії, що зумовлює дистрес плода і його загибель. За механізмом пошкодження при політравмі у вагітних переважає прямий удар, далі катотравма та компресія. Найчастіше політравму отримують вагітні жінки у віці 21–30 років, тобто у найактивнішому фертильному віці.

ОСОБЕННОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ С ПОЛИТРАВМОЙ – В статье освещены особенности реабилитации в зависимости от травмогенеза и клинико-эпидемиологических характеристик пострадавших беременных женщин, получивших политравму. Первое место в травмогенезе политравмы занимает бытовая травма, вызвана избиением, поэтому превалирует повреждение головы и живота путем прямого удара. Второе место занимают дорожно-транспортные происшествия (ДТП), поэтому сочетаются травмы конечностей, головы и компрессионные повреждения живота. Катотравма при падении с высоты обуславливает генерализированное повреждение костей и внутренних органов, ведущее к потере беременности в 70 % случаев с политравмой. Попытка суицида ведет к длительной гипоксии, обуславливающей дистресс плода и его гибель. По механизму повреждения при политравме превалирует прямой удар, далее катотравма и компрессия. Чаще всего политравму получают беременные женщины в возрасте 21–30 лет, то есть в наиболее активном фертильном возрасте.

PECULIARITIES OF REHABILITATION OF PREGNANT WOMEN WITH POLYTRAUMA – Peculiarities of rehabilitation of pregnant women with polytrauma according to traumogenesis and clinico-epidemiologic characteristics is lighted up in this article. The first place household trauma caused by the beating, therefore dominated by head injuries and abdomen by a direct blow. Second place is taken by traffic accident, as combined injury of limbs, head and abdominal compression damage. Cathotrauma is after downfall and it is caused of generalization injury of bones and of internal organs. This cause of abortion and premature labor in 70 % of pregnant women with polytrauma. Attempted suicide leads to continuing hypoxia, distress and died of the fetus. In the mechanism of polytrauma the straight stroke is prevailed, after that is cathotrauma (downfall) and compression. The pregnant women with age from 21 to 30 years have trauma very often. This is the most active fertile age.

Ключові слова: реабілітація, травмогенез, вагітні жінки, політравма.

Ключевые слова: реабилитация, травмогенез, беременные женщины, политравма.

Key words: rehabilitation, traumogenesis, pregnant women, polytrauma.

ВСТУП Проблема травматизму жінок не тільки не зменшується, але й з кожним роком стає актуальнішою. Це пов'язано з ростом науково-технічного прогресу, темпом життя. Особливу небезпеку становить

політравма, розвиток якої ускладнює перебіг травматичного процесу [1–3]. Останніми роками увагу наукової спільноти та практичних лікарів привертає травматизм вагітних жінок. Оскільки зміна гендерної політики в цивілізованому світі приводить до зростання ролі жінок в суспільстві й, відповідно, до росту ризику їх травматизації. Важливо відзначити, що наслідки травматичних пошкоджень у вагітних жінок часто є тяжкими та іноді непередбачуваними внаслідок особливостей гормональної перебудови під час вагітності та збільшення навантаження на органи і системи організму вагітної жінки [2–6]. У доступних для вивчення джерелах наукової інформації ми не знайшли повідомлень щодо реабілітації вагітних жінок з політравмою, є лише поодинокі повідомлення щодо клінічного перебігу травматичного процесу у вагітних жінок та майже відсутні наукові дослідження щодо надання медичної допомоги травмованим вагітним жінкам [3–9]. Метою наших досліджень було вивчити та проаналізувати травмогенез вагітних жінок з політравмою, визначити ризики розвитку ускладнень травматичного процесу та розробити комплекс заходів для повноцінної реабілітації вагітних жінок з політравмою.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми вивчили та проаналізували 56 випадків постраждалих вагітних жінок, які отримали політравму. Враховуючи, що можливість набору пацієнтів є обмеженою, тому можна вважати дану кількість достатнім при рівні вірогідності 5 %.

Аналіз обстежуваного контингенту постраждалих дозволив виявити обставини отримання політравми, вивчити основні клініко-епідеміологічні характеристики, травмогенез політравми у вагітних жінок, що дає змогу прогнозувати перебіг травматичного процесу та визначити ризик його наслідків – це вік пацієнток, термін вагітності, обставини отримання травми, механізм пошкодження. А також розробити комплекс заходів для повноцінної реабілітації вагітних жінок з політравмою. Обробку даних проводили за допомогою комп'ютерних технологій.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Проведені дослідження вказують, що полісистемні пошкодження у вагітних жінок найчастіше спостерігають у віці 21–30 років – 36 пацієнток (64,3 %); у віці 31–40 років – 12 пацієнток (21,4 %); у віці до 20 років – 8 пацієнток (13,3 %), що й співпадає з показниками фертильності за віковими категоріями згідно з даними літератури, однак суттєво відрізняється від показників загальної кількості постраждалих з політравмою, в якому максимальний пік припадає на вік 31–40 років і сягає 35 % [3–9]. Поділяли обстежуваних постраждалих за соціальним становищем, який виявив, що найчастіше політравму отримали вагітні, які не працюють, – 34 пацієнтки, що складає 60,7 %. У цих жінок отримання пошкодження не пов'язане з виробничим або іншими видами діяльності, у 24 з них (42,9 %) мало місце побиття, механізм пошкодження у цієї категорії постраждалих – прямий удар. У 10 непрацюю-

чих вагітних політравма виникла внаслідок ДТП і падіння з висоти. У них механізм пошкодження – прямий удар, компресія і катотравма. 12 жінок – службовці, що складає 21,4 %, у них політравма виникла внаслідок ДТП, і, відповідно, механізм пошкодження – прямий удар і компресія. 7 пацієнок – робітники, які склали 12,5 %, травмогенез у цих постраждалих – ДТП і падіння з висоти, тобто механізм пошкодження у цих жінок – прямий удар, компресія і катотравма. 3 пацієнтки – студенти, що становить 5,4 %. Травмогенез у цих жінок – ДТП і суїцид, механізм пошкодження – компресія і катотравма. Звертають на себе увагу обставини отримання пошкодження. Майже половиною травм спричинена кримінальними діями інших осіб: побиття в 24 випадках, що складає 42,9 %, та в 1 випадку згвалтування і побиття, що становить ще 1,8 %. На другому місці знаходяться постраждалі внаслідок ДТП: 23 пацієнтки, що складає 41,1 %. Третє місце займає падіння з висоти – 7 випадків, що становить 12,5 %. В 1 випадку була спроба суїциду, що склало 1,8 %. Отримані результати свідчать про суттєву різницю в структурі травмогенезу порівняно з загальною масивом постраждалих з політравмою, де перше місце займає побутовий травматизм, а кримінальний травматизм посідає 5–6 місце [4–9]. За механізмом пошкодження за результатами наших досліджень превалює прямий удар – 47 жінок (83,4 %). На другому місці – падіння з висоти (катотравма), яку спостерігали у 7 випадках (12,5 %). У 4 випадках (7,1 %) виявився компресійний механізм, що теж значною мірою різниться із загальною кількістю, де катотравма переважає і складає близько 50 % [3–9]. Оскільки найчастіше політравма у вагітних спричинена побиттям, тому переважає пошкодження голови та живота шляхом прямого удару. Друге місце посідають ДТП, в яких найчастіше травмуються вагітні пасажири, потім вагітні пішоходи, то поєднуються травми кінцівок, голови і компресійні пошкодження живота. Катотравма при падінні з висоти зумовлює генералізоване пошкодження кісток і внутрішніх органів, що призводить до втрати вагітності у 70 % випадків у вагітних з політравмою. Спроба суїциду призводить до тривалої гіпоксії, що зумовлює дистрес плода і може бути причиною внутрішньоутробної його загибелі без прямого механічного травматичного пошкодження. Слід відзначити, що за механізмом пошкодження при політравмі у вагітних превалює прямий удар, далі катотравма, на останньому місці компресія. Найчастіше політравму отримують вагітні жінки у віці 21–30 років, тобто у найбільш активному фертильному віці.

Враховуючи механізм пошкодження при політравмі у вагітних жінок, розроблено комплекс необхідних досліджень для виявлення можливих ускладнень травматичного процесу. Ми розробили проект протоколу

реабілітації вагітних жінок з політравмою із урахуванням травмогенезу, механізму виникнення травматичного пошкодження та ризику розвитку ускладнень політравми та перебігу вагітності.

ВИСНОВКИ 1. Реабілітація вагітних жінок з політравмою суттєво залежить від травмогенезу та обставин пошкодження і повинна включати не лише медичний, а й психологічний компонент.

2. Особливості гормонального статусу даного контингенту постраждалих вирізняють їх від загальної кількості постраждалих з політравмою. Специфічні зміни в організмі визначають вразливість вагітних жінок не лише стосовно отриманого пошкодження, а й стану внутрішньоутробного плода.

3. Вибір комплексної реабілітаційної терапії потребує врахування травмогенезу, а саме: прямого удару, катотравми, компресії, тому повинен включати необхідні обстеження з метою своєчасного виявлення і попередження можливих ускладнень.

Перспективи подальших досліджень Планується розробка протоколів надання допомоги на догоспітальному етапі, стаціонарної допомоги та ефективної реабілітації постраждалих вагітних з політравмою.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Рошн Г. Г. Острые и неотложные состояния в практике врача / Г. Г. Рошн, В. О. Крилюк, Н. І. Іскра // *Діагностика та сучасні алгоритми лікування синдрому абдомінальної компресії*. – urgent/com.ua/cgi-bin/article.pl/119.html.
2. В. Д. Шейко, Б. Ф. Лысенко, В. Б. Мартыненко [и др.] // *Клінічна хірургія*. – 2005. – № 6. – С. 20–22.
3. В. Д. Шейко, В. Б. Мартыненко // *Клінічна хірургія*. – 2005. – №10. – С. 60–63.
4. Гур'єв С. О. Роль показників травмогенезу та стандартизованої оцінки тяжкості стану постраждалих в прогнозі перебігу травматичної хвороби / С. О. Гур'єв, В. М. Захарчук // *Травма*. – 2006. – Т. 7, № 2. – С. 177–181.
5. Яременко Д. А. Дорожно-транспортный травматизм и причины смертности на догоспитальном этапе / Д. А. Яременко, Е. Г. Шевченко // *Травма*. – 2006. – Т. 7, № 2. – С. 157–161.
6. Коробова С. П. Травмогенез дорожно-транспортных uszkodжень / С. П. Коробова, М. Г. Кононенко // *Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Мікроелементози в клінічній медицині. Actual problems of fundamental and clinical medicine* : матеріали науково-практичних конференцій студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів ; відп. за вип. Л. Н. Приступа. – Суми : СумДУ, 2010. – С. 171.
7. Trauma during pregnancy – a review of 79 cases / T. G. Esposito, D. R. Gens, L. G. Smith [et al.] // *Arch. Surg.* – 1991. – Vol. 126. – P. 1073–1078.
8. H. A. Adams und O.Trenz unter Mitarbeit der IAG Schock der DIVI Anaesthesiologie und Intensivmedizin Februar 2007, S.73–97.
9. Trauma in pregnancy – predicting pregnancy outcome / D. P. Kisainger, G. S. Rozycki, J. A. Morris [et al.] // *Arch. Surg.* – 1991. – Vol. 125. – P. 1079–1086.

Отримано 30.09.13

ДІАГНОСТИКА ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ В ЖІНОК

ДІАГНОСТИКА ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ В ЖІНОК – У статті наведено дані оцінки ефективності та інформативності клінічних, інструментальних та морфологічних методів діагностики хронічного ендометриу в жінок. Обстежено 70 пацієнток із патологією ендометрія. Всім жінкам проведено ехографію, гістероскопію, гістологічне дослідження ендометрія. Доведено, що комплексний підхід дозволяє покращити верифікацію діагнозу хронічного ендометриу та є необхідність в розробці нових методів діагностики хронічного запального процесу слизової матки.

ДІАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА В ЖЕНЩИНАХ – В статье приведены данные оценки эффективности и информативности клинических, инструментальных и морфологических методов диагностики хронического эндометрита у женщин. Обследовано 70 пациенток с патологией эндометрия. Всем женщинам проведено эхографию, гистероскопию, гистологическое обследование эндометрия. Доказано, что комплексный подход позволяет улучшить верификацию диагноза хронического эндометрита и необходимо разрабатывать новые методы диагностики хронического воспалительного процесса слизистой матки.

DIAGNOSTICS OF CHRONIC ENDOMETRITIS IN WOMEN – The article presents data evaluation and informative clinical, morphological and instrumental methods of diagnosis of chronic endometritis in women. The study involved 70 patients with endometrial pathology. All women held ultrasound scan, hysteroscopy, endometrial histological examination. It is proved that an integrated approach allows to improve the verification of the diagnosis of chronic endometritis and the need to develop new methods of diagnosis of chronic inflammation of the endometrium.

Ключові слова: запальні захворювання органів малого таза, хронічний ендометрит, діагностика хронічного ендометриу.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, хронический эндометрит, диагностика хронического эндометрита.

Key words: pelvic inflammatory diseases, chronic endometritis, diagnosis of chronic endometritis.

ВСТУП Питання правомірності постановки діагнозу хронічного ендометриу (ХЕ) обговорювалось протягом багатьох років. Вважали, що виникнення ХЕ неможливе, у зв'язку з циклічним відшаруванням ураженого функціонального шару ендометрія та регенерації слизової за рахунок непошкоджених клітин базального шару. Доведено, що в запальний процес при ХЕ втягується не тільки функціональний, але й базальний (камбіальний) шар, у тяжких випадках уражується міометрій [1, 2].

В останні роки спостерігається тенденція до збільшення частоти ХЕ, що пов'язано з широким використанням ВМК, зростанням числа різноманітних внутрішньоматкових маніпуляцій, зокрема ендоскопічних методів дослідження [1, 2]. Частота ХЕ, згідно з даними різних авторів, коливається в межах від 0,2 до 66,3 % [1–3]. Такий широкий діапазон частоти ХЕ можна пояснити використанням різноманітних діагностичних критеріїв при встановленні діагнозу.

Діагностичні підходи до верифікації ХЕ протягом останніх десятиліть безперервно змінювались: від формулювання “діагнозу відчаю” після виключення інших

причин, які викликають порушення менструального циклу, до “золотих стандартів” морфологічного підходу, що дозволило ширше поглянути на дану проблему [4, 5]. На сьогодні діагностика базується на комплексній оцінці цілого ряду клінічних, морфологічних, інструментальних даних.

Метою дослідження було вивчити ефективність та інформативність клінічних, інструментальних та морфологічних методів діагностики хронічного ендометриу в жінок.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено обстеження 70 жінок фертильного віку, які перебували на стаціонарному лікуванні в гінекологічних відділеннях Львівського обласного клінічного перинатального центру.

Окрім загальноклінічного та гінекологічного обстеження жінок за загальноприйнятими методами використовували і спеціальні методи діагностики (ехографія, гістероскопія, гістологічне дослідження ендометрія).

Ехографічне дослідження проводили на 5–7 та 17–21 дні менструального циклу, поєднуючи трансабдомінальне та трансвагінальне сканування.

Для визначення стану ендометрію, порожнини матки та ендометрія застосовували рідинну гістероскопію з використанням жорсткої оптики. Процедуру виконували в середню та пізню фази проліферації, на 7–10 день менструального циклу.

Для оцінки функціонального стану ендометрія проводили морфологічне дослідження біоптатів та зіскрібків слизової оболонки матки за методикою гістологічних досліджень (О. К. Хмельницький, 2000). Біоптати отримували шляхом прицільної ендоскопічної біопсії.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою комп'ютерних програм “Statistica 6.0” та “Excel 5.0”. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. При обробці даних використовували також непараметричні методи статистичної обробки за Вілкосоном та параметричні методи середніх показників.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Під спостереженням перебувало 70 пацієнток віком від 18 до 39 років з клініко-лабораторним верифікованим діагнозом хронічного ендометриу. Середній вік пацієнток становив $(32,6 \pm 5,7)$ року.

Хронічні запальні процеси внутрішніх статевих органів у жінок репродуктивного віку розглядають як полісистемне захворювання. У зв'язку з цим, клініка ХЕ складається із порушень менструальної, репродуктивної функцій, а також вторинних порушень, що стосуються інших органів та систем, з якими пов'язаний перебіг адаптаційних процесів в організмі жінки.

Наявність стійкого джерела запалення в матці призвела до порушення МЦ у 54,3 % пацієнток. Метропегії, менорагії на фоні ХЕ пов'язані з підвищенням проникливості судин ендометрія були виявлені у 38,6 % пацієнток, оліго-, опсоменорею діагностовано у 11,4 % жінок, вторинну аменорею – у 5,7 %, від альгодисменореї страждало 27,1% пацієнток.

Згідно з нашими даними, у 36,8 % пацієнок з порушенням менструальної функції на фоні ХЕ спостерігався наступний сиптомокомплекс: гіперполіменорея, метрорагія, хронічний тазовий біль.

Порушення репродуктивної функції – одна з основних скарг хворих з ХЕ. Нерівномірний фіброз строми ендометрія при ХЕ призводить до суттєвого зниження кровотоку внаслідок редукції капілярного русла. Виникає асинхронність рецепторного апарату ендометрія, що призводить до неповноцінної секреторної трансформації, порушує прегравідарну перебудову слизової матки та є причиною формування звичайного невиношування вагітності та безпліддя.

Звичне невиношування в анамнезі констатовано у 31,4 % пацієнок, від безпліддя страждало 51,4 %, (первинне безпліддя у 36,1 %, вторинне – 63,9 %), невдалі спроби застосування ДРТ мали лише у 11,4 % жінок.

Основні клінічні прояви наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Основні клінічні прояви хронічного ендометриту в обстежених хворих

Показник	Пацієнтки з хронічним ендометритом (n=70)	
	n	%
Порушення менструальної функції	38	54,3
Метро-, менорагія	27	38,6
Оліго-, опсоменорея	8	11,4
Аменорея	4	5,7
Альгодисменорея	19	27,1
Порушення репродуктивної функції	58	82,9
Безпліддя	36	51,4
Звичне невиношування	22	31,4
Невдалі спроби застосування ДРТ	8	11,4

Ультразвукове дослідження органів малого таза, як один з клініко-апаратних методів, є, фактично, скринінговим. Характерними ехографічними ознаками ХЕ вважають:

1. Ділянки підвищеної ехогенності різноманітної величини та форми в зоні серединного М-еха.
2. Міхурці газу, іноді з характерним акустичним ефектом "хвоста комети".
3. Чіткі гіперехогенні утвори діаметром 0,1–0,2 см (вогнища фіброзу, кальцинозу).
4. Розширення порожнини матки до 0,2–0,7 см за рахунок рідинного вмісту.

При проведенні ультразвукового обстеження патологію ендометрія виявлено у 16 (22,9 %) жінок з хронічним ендометритом. Характерними ехографічними ознаками хронічного ендометриту, які найчастіше зустрічались, були зміни структури ендометрія у вигляді ділянок з підвищеною ехогенністю. Всі 16 пацієнок мали тривалий (більше 5 років) анамнез запалення геніталій.

Тяжкість гістероскопічної інтерпретації даних пов'язана з відсутністю типових макроскопових ознак хронічного ендометриту, з вогнищевим характером запального процесу та стертими формами захворювання.

Проведення гістероскопії дозволило діагностувати хронічний ендометрит у 22 (31,4 %). Найзначущими гістероскопічними ознаками ХЕ були нерівномірність забарвлення слизової матки та гіперемія ендометрія (табл. 2).

Таблиця 2. Основні гістероскопічні ознаки запального процесу в ендометрії у обстежених жінок

Показник	Пацієнтки з хронічним ендометритом (n=70)	
	n	%
Нерівномірність товщини ендометрія	4	9,7
Поліпоподібні наростання в ендометрії	3	4,3
Нерівномірне забарвлення слизової порожнини матки	18	29,7
Гіперемія слизової оболонки	11	19,7
Точкові крововиливи	2	2,9
Вогнищева гіпертрофія слизової оболонки	2	2,9

Морфологічне дослідження ендометрія на 7–10 день менструального циклу на сьогодні є "золотим стандартом" діагностики ХЕ.

На відмінності при трактуванні гістологічних особливостей впливають особливості загальної і тканинної реактивності, тривалість захворювання, наявність загострень та ступінь їх вираження. Морфологічну картину, що має певну подібність з ХЕ, можна спостерігати при субмукозній лейоміомі та як наслідок використання ВМК.

Класичні морфологічні критерії наступні:

1. Запальні інфільтрати, що складаються переважно з лімфоїдних елементів та розташовані навколо залоз та судин, рідше дифузно.
2. Наявність плазматичних клітин.
3. Вогнищевий фіброз строми, виникає при тривалому перебігу хронічного запалення, інколи захоплює великі ділянки.
4. Склеротичні зміни стінок спіральних артерій ендометрія, що з'являються при особливо тривалому та впертому перебігу хвороби та вираженій клінічній симптоматиці.

На основі клінічної картини гістологічне підтвердження ХЕ мало місце у 48 (68,6 %) жінок з підозрою на запальні захворювання органів малого таза.

ВИСНОВКИ 1. Немає на сьогодні жодного методу діагностики, що дозволяє самостійно виставити діагноз хронічного ендометриту.

2. Комплексний підхід до діагностики ХЕ дозволяє покращити верифікацію даної патології.

3. Є необхідність у розробці нових методів діагностики запальної патології слизової матки, що можна впровадити в повсякденну лікарську практику.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кузнецова А. В. Хронический эндометрит / А. В. Кузнецова // Архив патологии. – 2000. – № 3(62). – С. 48–52.
2. Symptoms and signs in single and mixed genital infections / P. A. Mardth, K. Tchoudomorova, S. Elshibly, D. Helberg // Int. J. Gynecol. Obstet. – 1998. – Vol. 63. – P. 145–152.
3. Sharkey A. M., Smith S. K. The endometritis as a cause of implantation failure. Best Practice & Research Clinical Obstetrics Gynecology. – 2003. – № 17(2). – С. 289–307.
4. Демидов В. Н. Эхографические критерии хронического эндометрита / В. Н. Демидов, В. С. Демидов, Л. А. Марченко // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии. – 1993. – № 4. – С. 21–27.
5. Buckley C. Biopsy pathology of the endometrium / C. Buckley, H. Fox // Arnold. – 2002.

Отримано 18.09.13

**ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”
КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ВАГІТНИХ**

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ВАГІТНИХ – У статті розглянуто проблемні моменти антигіпертензивної терапії під час вагітності. Доведено позитивний вплив застосування амлодипіну в жінок з гестаційною гіпертензією та преєклампсією на перебіг вагітності. Наведено переваги профілактичного призначення препаратів кальцію та антиагрегантів для зниження проявів тяжкості пізнього гестозу. Виявлено позитивну динаміку комплексного лікування гестаційної гіпертензії, що достовірно зменшило перинатальні втрати.

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ – В статье рассмотрены проблемные моменты антигипертензивной терапии во время беременности. Доказано положительное влияние применения амлодипина у женщин с гестационной гипертензией и преэклампсией на течение беременности. Показаны преимущества профилактического назначения препаратов кальция и антиагрегантов для снижения проявлений тяжести позднего гестоза. Выявлена положительная динамика комплексного лечения гестационной гипертензии, что достоверно уменьшило перинатальные потери.

COMPLEX TREATMENT OF THE ARTERIAL HYPERTENSION IN PREGNANTS – In the articles considered problematic moments of antihypertension therapy during pregnancy. Positive influence of application of the amlodipine for women with gestational hypertension and preeclampsia on the way of pregnancy was well-proved. Good effects of the prophylactic setting calcium and antiagregants for the lowering the signs of severe late gestoses has been demonstrated. The positive dynamics of complex treatment of gestational hypertension, that certain decreased perinatal losses was educed.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, преєклампсія, нормодипін.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, преэклампсия, нормодипин.

Key words: arterial hypertension, preeclampsia, normodipin.

ВСТУП За даними ВООЗ, в структурі материнської смертності частка гіпертензивного синдрому складає 20–30 %. Щорічно у всьому світі більше 50 тис. жінок помирає в період вагітності внаслідок ускладнень, пов'язаних з артеріальною гіпертензією (АГ) [4, 5]. Разом з тим, при проведенні клінічного аналізу випадків материнської смертності й тяжких ускладнень, пов'язаних з АГ в період вагітності, навіть у розвинутих країнах виявлено невідповідність діючих стандартів медичної допомоги в 46–62 % випадках [2, 3, 6]. Призначення медикаментозної терапії при помірній АГ і цільові рівні артеріального тиску (АТ) залишаються предметом дискусії. У США антигіпертензивну терапію рекомендують призначати при рівні АТ \geq 160/105 мм рт. ст., в Канаді – \geq 140/90 мм рт. ст. Згідно з клінічним протоколом “Гіпертензивні розлади під час вагітності” наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. антигіпертензивну терапію призначають при діастолічному АТ \geq 100 мм рт. ст., а відповідно до рекомендацій з ведення кардіоваскулярних хворих під час вагітності (ESC, 2011) – за САТ \geq 140 мм рт. ст. та/або ДАТ \geq 90 мм рт. ст. у випадках гестаційної АГ з або без протеїнурії, поєднаної преєклампсії [1–4, 6]. Методи профілактики преєклампсії постійно зазнають змін.

Рекомендують препарати кальцію, аспірин, риб'ячий жир тощо [1, 4, 6].

Метою нашої роботи було вивчення ефективності блокатора кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду II покоління амлодипіну в лікуванні пацієнток з гестаційною АГ та преєклампсією, а також профілактика тяжкості перебігу пізніх гестозів препаратами кальцію та антиагрегантами.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Клінічні спостереження проводили за 154 вагітними з гестаційною артеріальною гіпертензією (ГАГ) і преєклампсією (ПЕ) у терміні вагітності 30–38 тижнів. Основну групу (перша група) склали 84 пацієнтки, які отримували комплексне лікування артеріальної гіпертензії, групу порівняння (друга група) – 70 жінок, яким призначали загальноприйнятну терапію [1]. В контрольну групу ввійшли 30 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності. Пацієнткам проводили анкетування для виявлення факторів ризику виникнення преєклампсії, вивчення режиму харчування, праці та відпочинку. Всім обстеженим проводили об'єктивне обстеження органів і систем з визначенням загального та біохімічного аналізу крові, загального та біохімічного аналізу сечі, електрокардіографії в 12-ти стандартних відведеннях, добового моніторингу АТ. В комплексній оцінці функціонального стану плода враховували результати кардіотокографії (КТГ) і біофізичного профілю плода (БПП). Для оцінки матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу проводили дослідження на ультразвуковому діагностичному приладі «Radmir Ultima Pro 30». Порівнювали результати обстежень до початку комплексної терапії, в першу добу лікування, кожні наступні три доби. Всі отримані дані клінічних, інструментальних і лабораторних досліджень оброблено статистичними методами, прийнятими в медико-біологічних дослідженнях. Достовірність змін після призначеного лікування оцінювали за допомогою критерію Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Серед вагітних основної групи гестаційну гіпертензію діагностовано в 22 (26,2 %) жінок, преєклампсію легкого ступеня в 30 (35,7 %) обстежених, преєклампсію середнього ступеня – в 32 (38,1 %) пацієнток. У групу порівняння ввійшли 14 (20 %) вагітних з ГГ, 26 (37,15 %) осіб з ПЕ легкого ступеня та 30 (42,85 %) жінок з ПЕ середнього ступеня. Таким чином, серед вагітних першої та другої груп переважали пацієнтки з преєклампсією середнього ступеня в терміні гестації 33–36 тижнів (57 (67,85 %) осіб першої групи і 35 (50 %) – другої групи). Вагітні основної групи приймали гіпотензивний засіб амлодипін (нормодипін фірми “Gedeon Richter”) один раз на добу 5 мг протягом курсу лікування. Дипіридамом призначали 5 днів по 2,0 мл внутрішньовенно краплинно на 200 фізіологічного розчину NaCl, далі протягом 14–30 днів по 25 мг тричі на добу. Препарат “Кальцій-D₃ -

нікомед" пацієнтки отримували по 1 таблетці двічі на день до пологів. Аналізуючи результати середньодобового рівня систолічного та діастолічного АТ, виявлено достовірне зниження обох показників вже з першої доби від початку терапії ($p < 0,05$). На першу добу САТ знизився до $(137,3 \pm 1,2)$ мм рт.ст., ДАТ – $(86,4 \pm 1,5)$ мм рт.ст. Через 48 год у 72,5 % вагітних АТ нормалізувався і до терміну розродження був у межах фізіологічної норми. На фоні прийому нормодипіну в жодної пацієнтки не відмічено побічних дій. 59 (70,15 %) пацієнток першої групи було родорозроджено в термін 37–38 тижнів, 11 (13,15 %) – в терміні 35–36 тижнів і 12 (14,3 %) – в 33–34 тижні й лише 2 (2,4 %) – у 32 тижні. У другій групі в терміні гестації 37–38 тижнів пологи відбулися у 41 (58,6 %) пацієнтки, в 35–36 тижнів – у 14 (20 %), 33–34 тижні – в 10 обстежених (14,3 %), 30–32 тижні – в 5 (7,1 %). Таким чином, частота передчасних пологів у основній групі знизилась в 1,7 раза порівняно з другою групою. Кесарів розтин провели 14 (16,7 %) пацієнткам першої групи і 17 (24,3 %) жінкам групи порівняння. В півтора раза рідше виконувалось операційне розродження вагітних основної групи. Комплексне лікування АГ у вагітних дозволило пролонгувати вагітність у пацієнток першої групи і знизити ускладнення у матері та плода.

ВИСНОВКИ 1. Нормодипін можна призначати пацієнткам з гестаційною АГ та прееклампсією, оскільки у всіх вагітних спостерігалось зниження АТ. Застосування препарату протягом 4–6 тижнів у II–III триместрах вагітності не викликала порушень стану плода чи новонародженого.

2. З метою профілактики тяжкості перебігу прееклампсії вагітним з групи ризику щодо виникнення да-

ного ускладнення необхідно призначати кальцій-Д₃ нікомед та дипіридабол.

3. Комплексне лікування АГ у вагітних знижує тяжкість проявів прееклампсії, покращує перебіг вагітності, зменшує кількість передчасних пологів.

Перспективи подальших досліджень На основі отриманих результатів плануємо у жінок з АГ та прееклампсією в анамнезі виявляти фактори ризику серцево-судинних захворювань. Своєчасне виявлення серцево-судинної патології і призначення медикаментозної терапії дозволить покращити віддалений прогноз. Сумісно з сімейними лікарями плануємо розробити план проведення профілактичних і лікувальних заходів таким пацієнткам.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гіпертензивні розлади під час вагітності. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : наказ МОЗ України № 676 від 12.2004. – К., 2004. – С. 4–31.
2. Меллина И. М. Медикаментозная терапия у женщин с гипертонической болезнью в период беременности / И. М. Меллина // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – № 2(07). – С. 21–24.
3. Метаболические нарушения у беременных с гипертонической болезнью / И. М. Меллина, Т. В. Авраменко, Л. И. Тутченко [и др.] // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2012. – № 5(57). – С. 22–29.
4. Ребров Б. А. Артериальная гипертензия и беременность / Б. А. Ребров // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 369. – С. 33–40.
5. Погляди на преєклампсію з позиції доказової медицини / Р. А. Ткаченко, Є. В. Гріжемальський, П. М. Баскаков, А. Г. Фесун // З турботою про Жінку. – 2012. – № 7 (37). – С. 26–29.
6. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія" : наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012. – К., 2012.

Отримано 18.09.13

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ В УМОВАХ ПРИРОДНОГО ЙОДНОГО ДЕФІЦИТУ

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ В УМОВАХ ПРИРОДНОГО ЙОДНОГО ДЕФІЦИТУ – Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 90 вагітних жінок, із них – 60 хворих на цукровий діабет та 30 здорових, які склали контрольну групу. У 65,0 % обстежених вагітних був діабет 1 типу, у 8,3 % – 2. Гестаційний діабет діагностовано у 26,7 % вагітних. Виявлено, що для вагітних із цукровим діабетом, порівняно із контрольною групою, характерна висока частота екстрагенітальних захворювань, особливо залізодефіцитної анемії (53,3 і 13,3 %, $p < 0,05$) та патології сечовивідних шляхів (33,3 і 10,0 %, $p < 0,05$). Захворювання щитоподібної залози в основній групі було діагностовано майже у 3 рази частіше порівняно із контрольною (38,3 і 13,3 %, $p < 0,05$). При цьому 26,7 % пацієнок страждали від йододефіцитних захворювань до вагітності, а у 11,7 % вагітних патологічний стан щитоподібної залози виявлено у I та II триместрах вагітності. У 2 пацієнок із субклінічним гіпотиреозом діагностовано аутоімунний тиреоїдит. У 80,0 % вагітних основної групи був ускладнений перебіг вагітності. Найпоширенішими ускладненнями вагітності при цукровому діабеті були гестози (58,3 %, $p < 0,05$); загроза передчасних пологів (56,7 %, $p < 0,05$); багатоводдя (53,3 %, $p < 0,05$) та загроза абортів, яка в основній групі складала 40,0 % ($p < 0,05$). Встановлено, що частота цих ускладнень залежала від ступеня тяжкості цукрового діабету. Перебіг цукрового діабету під час вагітності у 78,3 % жінок був стабільним, у 3,3 % – лабільним, а у 18,3 % спостерігалось прогресування захворювання, у тому числі в 3,3 % вагітних від середнього ступеня тяжкості до тяжкого. Отримані результати вказують на необхідність покращення ендокринологічного обстеження вагітних.

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ В БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В УСЛОВИЯХ ПРИРОДНОГО ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА – Произведено комплексное клинико-параклиническое обследование 90 беременных женщин, из них – 60 больных сахарным диабетом и 30 здоровых, которые составили контрольную группу. В 65,0 % обследованных беременных был диабет 1 типа, в 8,3 % – 2. Гестационный диабет диагностирован у 26,7 % беременных. Обнаружено, что для беременных с сахарным диабетом, по сравнению с контрольной группой, характерна высокая частота экстрагенитальных заболеваний, особенно железодефицитной анемии (53,3 и 13,3 %, $p < 0,05$) и патологии мочевыводящих путей (33,3 и 10,0 %, $p < 0,05$). Заболевания щитовидной железы в основной группе были диагностированы почти в 3 раза чаще, по сравнению с контрольной (38,3 и 13,3 %, $p < 0,05$). При этом 26,7 % пациенток страдали йододефицитными заболеваниями до беременности, а в 11,7 % беременных патологическое состояние щитовидной железы было обнаружено в I и II триместрах беременности. У 2 пациенток из субклиническим гипотиреозом диагностирован аутоиммунный тиреоидит. В 80,0 % беременных основной группы наблюдалось осложненное течение беременности. Наиболее распространенными осложнениями беременности при сахарном диабете были гестозы (58,3 %, $p < 0,05$); угроза преждевременных родов (56,7 %, $p < 0,05$); многоводие (53,3%, $p < 0,05$) и угроза аборта, которая в основной группе составляла 40,0 % ($p < 0,05$). Установлено, что частота этих осложнений зависела от степени тяжести сахарного диабета. Течение сахарного диабета во время беременности у 78,3 % женщин было стабильным, в 3,3 % – лабильным, а в 18,3 % наблюдалось прогрессирование заболевания, в том числе у 3,3% беременных от средней степени тяжести до тяжелой. Полученные результаты указывают на необходимость улучшения эндокринологического обследования беременных.

COURSE OF PREGNANCY AMONG PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS UNDER NATURAL IODINE DEFICIENCY – We have conducted a complex clinical-paraclinical examination of 90 pregnant women, 60 of which had diabetes mellitus and a control group of 30 healthy pregnant women. 65.0 % of the examined patients had type 1 diabetes, 8.3 % had type 2. Gestational diabetes had 26.7 % of the pregnant. We have found that pregnant women with diabetes, in comparison with the pregnant of the control group, had higher frequency of extragenital diseases, especially iron deficiency anemia (53.3 and 13.3 %, $p < 0.05$) and urinary tract diseases (33.3 and 10.0 %, $p < 0.05$). Thyroid diseases in the study group were diagnosed almost 3 times more common compared to the control group (38.3 and 13.3 %, $p < 0.05$). 26.7 % of patients suffered from iodine deficiency disorders before pregnancy, and 11.7 % of pregnant pathology of the thyroid was diagnosed in the first and second trimester of pregnancy. In 2 patients with subclinical hypothyroidism autoimmune thyroiditis was found. 80.0 % of the pregnant of the study group had complications of pregnancy. The most common complications of pregnancy among women with diabetes were preeclampsia (58.3 %, $p < 0.05$), threatened preterm labor (56.7 %, $p < 0.05$), polyhydramnios (53.3 %, $p < 0.05$) and the threat of abortion, which in the study group was 40.0 % ($p < 0.05$). We have found that the incidence of these complications depend on the severity of diabetes. Course of diabetes during pregnancy in 78.3 % of pregnant women was stable at 3.3 % - labile, and 18.3 % experienced disease progression, including 3.3 % of pregnant women of moderate to severe severity. The results indicate the need to improve endocrinological screening of pregnant.

Ключові слова: патологія вагітності, цукровий діабет, тиреопатія.

Ключевые слова: патология беременности, сахарный диабет, тиреопатии.

Key words: pathology of pregnancy, diabetes mellitus, dysfunction of thyroid gland.

ВСТУП Згідно з літературними даними, вагітність у хворих на цукровий діабет є фактором ризику як для матері, так і для плода [1–4]. Значно менше робіт присвячено дослідженню ускладнень гестаційного процесу у вагітних із цукровим діабетом та тиреопатіями.

Разом з тим, відомо, що у вагітних, хворих на цукровий діабет, існує висока вірогідність розвитку захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) [5], що особливо актуально для регіонів, ендемічних за вмістом йоду в довкіллі, до яких відноситься і Закарпатська область.

Метою роботи було дослідити особливості перебігу вагітності у жінок із цукровим діабетом в умовах природного йододефіциту.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності у 112 жінок, хворих на цукровий діабет, які лікувались і розроджувались в Ужгородському міському перинатальному центрі протягом 7 років (2006–2012 рр.).

Комплексне клініко-параклінічне обстеження проведено у 90 вагітних жінок, із них – 60 хворих на цукровий діабет та 30 здорових, які склали контрольну групу. З 60 хворих дитячу форму захворювання мали 11,7 % жінок, юнацьку – 48,3 %. У 5,0 % вагітних діа-

бет виник у дорослому віці. Гестаційний діабет діагностовано у 26,7 % вагітних. У 37,5 % із них діагноз було встановлено у II, а у 62,5 % – у III триместрах. У переважній кількості обстежених вагітних діагностовано середній (48,3 %) та тяжкий (40,0 %) ступені захворювання. У 65,0 % обстежених вагітних був діабет 1 типу, у 8,3 % – 2. У 11,7 % вагітних захворювання було компенсованим, у 86,6 % – субкомпенсованим, а у 1,7 % – декомпенсованим.

Середній вік жінок контрольної групи складав (25,7±0,6) року, вагітних із цукровим діабетом – (24,9±1,1) року, що достовірно не відрізнялося ($p>0,05$) від контрольної групи.

Для оцінки стану ЩЗ проводили ультразвукове сканування за допомогою приладу "Sono AC 8000 SE" (Південна Корея) із використанням частоти датчика у 7,5 МГц.

Вміст у сироватці крові рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) та вільного тироксину (fT_4) проводили імунохемилюмінесцентним методом за допомогою тест-систем "Roche" (Німеччина). Визначали також концентрації антитіл до тиреоїдної пероксидази (Ат-ТПО).

Результати досліджень оброблено за допомогою пакета прикладних програм "Statistica". Для оцінки достовірності (p) різниці між групами показників використовувався t -критерій Стьюдента. У роботі було прийнято рівень достовірності $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порушення менструальної функції відмічено у 31,7 % обстежених вагітних основної групи, разом з тим, як у контрольній групі – у 10,0 % жінок ($p<0,05$).

Встановлено, що у кожній вагітній із цукровим діабетом в середньому було (2,1±0,2) вагітностей. Із них (1,07±0,02) пологів і (1,0±0,1) абортів. Вагітність закінчилася пологами у 30 випадках (50,8 %) і у 29 (49,2 %) самовільними абортами. При цьому в 35,7 % жінок було по 1 аборті, в 14,3 % – по 2, у 7,1 % – по 3 і у 1 (3,6 %) – 5 абортів. У 84,7 % вагітних основної групи перебіг попередніх вагітностей був патологічним при тому, що у контрольній групі цей показник складав 6,7 % ($p<0,05$). У 17,0 % жінок із цукровим діабетом попередні вагітності завершилися кесаревим розтиним.

У 6 (21,4 %) жінок в анамнезі були великі плоди, а також мали місце 7 випадків перинатальної смертності (11,9 %), із них 6 (10,2 %) – у 31–32 тижні, 1 (1,7 %) – у 37–38 тижнів і в одній – на першу добу післяродового періоду.

Проведений клініко-статистичний аналіз виявив високу частоту екстрагенітальних захворювань у вагітних, хворих на цукровий діабет (табл. 1).

Наведені дані вказують на те, що одним із ускладнень вагітності, що найчастіше зустрічаються у вагітних основної групи, була залізодефіцитна анемія. Так, вона ускладнила перебіг вагітності більше, ніж у половини вагітних (53,3 %), тоді як у контрольній групі спостерігалася у 13,3 % жінок ($p<0,05$).

Більше ніж у третини вагітних основної групи анемія виникла у першій половині вагітності (31,7 %); у контрольній групі анемія у першій половині вагітності була в 3,3 % спостережень ($p<0,05$).

У вагітних із цукровим діабетом анемію легкого ступеня із показниками гемоглобіну (101,2±4,2) г/л мали 20,0 % пацієнток. Анемію середнього ступеня тяжкості із показниками гемоглобіну (85,9±3,9) г/л діагностовано у 26,7 % вагітних. У 6,7 % жінок спостерігалася анемія тяжкого ступеня – (64,2±5,6) г/л.

Захворювання щитоподібної залози в основній групі було діагностовано майже у 3 рази частіше порівняно із контрольною (38,3 і 13,3 %, $p<0,05$).

Дуже важливим є і той факт, що 26,7 % пацієнток страждали від йододефіцитних захворювань до вагітності (25,0 % – еутиреоїдний зоб I–II ступенів, 1,7 % – післяопераційний гіпотиреоз – тяжка форма в стадії субкомпенсації). У 7 (11,7 %) вагітних патологічний стан щитоподібної залози виявлено у I та II триместрах вагітності (3,3 % – еутиреоїдний зоб I–II ступенів, 8,3 % – субклінічний гіпотиреоз). Вміст ТТГ у вагітних із субклінічним гіпотиреозом коливався від 5,29 до 8,76 мМОд/л, а fT_4 – в межах від 9,63 до 14,56 нг/л. У 2 пацієнток із субклінічним гіпотиреозом діагностовано аутоімунний тиреоїдит із концентрацією Ат-ТПО 142,4 та 351,6 МОд/мл.

Тривалість захворювання у 6 пацієнток (10,0 %) складала від 3-х до 5 років, у 10 (16,7 %) – була більше 5 років.

Патологію сечовивідних шляхів відмічали у 33,3 % вагітних із цукровим діабетом, разом з тим, як у контрольній групі в 10,0 % вагітних ($p<0,05$). У 25,0 % жінок основної групи спостерігали хронічний пієлонефрит, у 6,7 % – гестаційний пієлонефрит, а у 1,7 % – сечосольовий діатез.

Офтальмологічні захворювання діагностували у 15,0 % вагітних основної групи та в 10,0 % контрольної ($p>0,05$). У 5,0 % вагітних із цукровим діабетом була міопія середнього ступеня обох очей, у 8,3% – катаракта обох очей і в одній вагітній (1,7 %) – посттиреоїдична офтальмопатія обох очей.

Серед інших екстрагенітальних захворювань найчастіше зустрічалися хвороби легенів (6,7 %), остеохондроз, захворювання жовчовивідних шляхів, серцево-судинної системи та хронічні гастрити – по 5,0 %.

Таблиця 1. Частота основних екстрагенітальних захворювань у вагітних із цукровим діабетом (%)

Захворювання	Група пацієнток	
	основна (n=60)	контрольна (n=30)
Залізодефіцитна анемія	53,3*	13,3
Тиреопатії	38,3*	13,3
Патології сечовивідних шляхів	33,3*	10,0
Офтальмологічні захворювання	15,0	10,0
Хронічна артеріальна гіпертензія	5,0	3,3
Ожиріння	16,7	6,7
Інші	45,0	36,7

Примітка. * – статистична достовірність частоти ускладнень вагітності порівняно із контрольною групою ($p<0,05$).

16,7 % вагітних із цукровим діабетом страждали від ожиріння, переважно I ступеня, в той час, як у контрольній групі – 6,7 % жінок ($p>0,05$).

У 80,0 % вагітних основної групи був ускладнений перебіг вагітності.

Найпоширенішим ускладненням вагітності при цукровому діабеті були гестози, частота яких складала 58,3 %. Перебіг вагітності ускладнився гестозом першої половини у 5,0 % вагітних основної групи та у 6,7 % вагітних контрольної групи ($p>0,05$). Гестоз другої половини відмічався у 53,3 % вагітних із цукровим діабетом, в той час, як у контрольній групі це ускладнення не спостерігалось. Середній термін початку розвитку прееклампсії у вагітних з цукровим діабетом складав ($24,9\pm 1,8$) тижня.

У всіх вагітних із цукровим діабетом була поєднана форма прееклампсії. Так, у всіх вагітних із захворюваннями щитоподібної залози діагностовано прееклампсію та залізодефіцитну анемію. У 26,7 % відмічено поєднання вищеперахованих ускладнень із захворюваннями сечовивідних шляхів. Прееклампсія легкого ступеня ускладнила перебіг вагітності у 18 (30,0 %) вагітних основної групи, середнього ступеня тяжкості – у 14 (23,3 %) жінок. Встановлено, що частота гестозів залежала від ступеня тяжкості цукрового діабету: при легкій формі вони були у 3,3 %, а при тяжкій – у 35,0 % вагітних ($p<0,05$).

Високою в основній групі була також загроза передчасних пологів, частота якої складала 56,7 % ($p<0,05$). При легкій формі цукрового діабету вона спостерігалася у 3,3 %, в той час, як при тяжкій – у 35,0 % вагітних ($p<0,05$).

Багатоводдя ускладнило перебіг вагітності у жінок із цукровим діабетом в 53,3 % випадків ($p<0,05$). Воно було більш характерним для жінок із тяжкою формою цукрового діабету, порівняно із легкою (36,7 і 3,3 %, $p<0,05$). При цьому в 3,3 % відмічалось гостре багатоводдя, у 10,0 % – виражене, а у решти випадків – помірне.

Четвертим за частотою ускладненням вагітності у жінок із цукровим діабетом була загроза абортів, яка в основній групі складала 40,0 %, що достовірно вище, ніж у контрольній групі. Нерідко (30,0 %) це ускладнення спостерігалось із ранніх термінів гестації. У вагітних із тяжкою формою цукрового діабету, порівняно з легкою, вона була частіше, відповідно у 18,3 і 6,7 %, однак ця різниця не є статистично достовірною ($p>0,05$).

Перебіг цукрового діабету під час вагітності у 78,3 % вагітних був стабільним, у 3,3 % – лабільним, а в 11 (18,3 %) спостерігалось прогресування захворювання, в тому числі у 3,3 % вагітних від середнього ступеня тяжкості до тяжкого (табл. 2).

Таблиця 2. Частота основних ускладнень вагітності при цукровому діабеті (%)

Ускладнення	Група пацієнток	
	основна (n=60)	контрольна (n=30)
Гестоз	58,3*	6,7
Загроза передчасних пологів	56,7*	3,3
Багатоводдя	53,3*	6,7
Загроза абортів	40,0*	3,3
Прогресування та лабільний перебіг цукрового діабету	21,6	-

Примітка. * – статистична достовірність частоти ускладнень вагітності порівняно із контрольною групою ($p<0,05$).

ВИСНОВКИ У вагітних із цукровим діабетом, порівняно зі здоровими, виявлено вищу частоту ускладнень під час вагітності, що залежить від ступеня тяжкості цукрового діабету.

У них також втричі вищий рівень тиреопатій порівняно із контрольною групою. У 8,3 % вагітних із цукровим діабетом було діагностовано субклінічний гіпотиреоз, а в 3,3 % – аутоімунний тиреоїдит.

Отримані результати вказують на необхідність покращення ендокринологічного обстеження вагітних жінок на предмет виявлення цукрового діабету та безсимптомної тиреоїдної патології, особливо у регіонах, ендемічних за вмістом йоду в довіллі, з метою збереження їх здоров'я та зменшення частоти гестаційних ускладнень.

Перспективи подальших досліджень Дослідити фетоплацентарний комплекс у вагітних із цукровим діабетом та захворюваннями щитоподібної залози.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авраменко Т. В. Перинатальна патологія у вагітних, хворих на цукровий діабет (патогенез, клініка, прогнозування, удосконалення системи профілактики та лікування): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед.наук : 14.01.01 / Т. В. Авраменко. – К. : ІПАГ АМНУ, 2005. – 37 с.
2. Китцмиллер Д. Эндокринология / Д. Китцмиллер, Л. Гэвин. – Сахарный диабет и беременность. – М. : Практика, 1999. – С. 845–873.
3. Сидельникова В. М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В. М. Сидельникова // Диабет и беременность. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – С. 211–244.
4. Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1 / P. R. Gallas, R. P. Stolk, K. Bakker [et al.] // Europ. J. Endocrinol. – 2002. – Vol. 147. – P. 443.
5. Landon M. B. Obstetric management of pregnancies complicated by diabetes mellitus / M. B. Landon // Clin. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 43(1). – P. 65–74.

Отримано 18.09.13

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЛАВОМАКСУ В ЛІКУВАННІ ЖІНОК ІЗ ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЛАВОМАКСУ В ЛІКУВАННІ ЖІНОК ІЗ ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ – Представлено досвід застосування імуномодулятора лавомаксу в комплексному лікуванні жінок з гострокінцевими генітальними кондиломами. Продемонстровано його виражений протівірусний і клінічний ефекти при даній патології.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАВОМАКСА В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С ПАПИЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ – Представлен опыт применения иммуномодулятора лавомакса в комплексном лечении женщин с остроконечными генитальными кондиломами. Продемонстрировано его выраженный противовирусный и клинический эффекты при данной патологии.

EXPERIENCE OF USE LAVOMAX IN TREATMENT OF WOMEN WITH PAPILLOMAVIRAL INFECTION – The experience of use immunomodulator Lavomax in treatment of 52 women with genital warts was presented. Demonstrated its pronounced antiviral and clinical effect in this condition.

Ключові слова: папіломавірусна інфекція, гострокінцеві кондиломи, лавомакс.

Ключевые слова: папиломавирусная инфекция, остроконечные кондиломы, лавомакс.

Key words: papillomaviral infection, genital warts, Lavomax.

ВСТУП Папіломавірусна інфекція (ПВІ, вірусні бородавки, гострокінцеві кондиломи, венеричний кондиломатоз) – група вірусних інфекційних захворювань, що характеризуються розвитком хронічних рецидивних папіломатозних утворень на шкірі та слизових оболонках, поширенням серед жінок репродуктивного віку, високою контагіозністю. Кількість хворих з папіломавірусною інфекцією постійно зростає. Як свідчать дані літератури, в нашій державі у 1999 р. було зареєстровано 7231 хворого з папіломавірусною інфекцією, а в 2007 р. – уже 20 172 [3].

Віруси папіломи людини (ВПЛ) – це маленькі віруси з дволанцюговою спіраллю ДНК, що містять приблизно 7900 пар нуклеотидів. У кожного з приблизно 80 різних ідентифікованих типів вірусів папіломи людини виявлено специфічний тропізм до різних типів тканин. Вірус папіломи людини живе в шкірі та слизових оболонках статевих органів. Клінічні прояви залежать від типу вірусу та локалізації утворень. Приблизно 30 типів вірусів папіломи людини виявлено в зонах статевих органів. На сьогодні встановлено 15 штамів з високим онкогенним ризиком, найнебезпечнішими серед яких вважають 16, 18, 31 і 45 типи. Інші типи вірусу папіломи відносять до таких, які мають низький онкогенний ризик. Вони уражають шкіру та слизові оболонки, найчастіше у вигляді гострокінцевих і плоских кондилом, бородавок. Рідше виявляють ураження у вигляді плям, гігантських кондилом Бушке – Левенштайна, бовеноїдних папулез [4, 5].

Віруси 6, 11, 13, 42 і 44 типів є причиною виникнення гострокінцевих кондилом. У жінок кондиломи з'являються найчастіше на зовнішніх статевих органах у ділянці малих статевих губ, рідше на великих

статевих губах, в піхві, на шийці матки, в ділянці сечівника, промежини та заднього проходу. Вкрай рідко зустрічаються гострокінцеві кондиломи в ротовій порожнині, горлі, сечовому міхурі та прямій кишці. Кондиломи зовнішніх статевих органів та піхви зазвичай розташовані на широкій або тонкій ніжці, нагадують цвітну капусту [1, 2].

Для того, щоб вірус міг проявити себе клінічно, необхідною є накопичення певної його “критичної кількості”. Це стає можливим за умови зниження місцевого імунітету. Накопичившись у достатній кількості на ділянці шкіри або слизової оболонки, ВПЛ змінює функцію епітеліальних клітин: вони починають безконтрольно ділитися, що призводить до розростання ділянки шкіри та появи гострокінцевих кондилом. Зазвичай, гострі кондиломи з'являються одномоментно. Найчастіше – відразу кілька кондилом, іноді до кількох десятків. Рідше бувають випадки, при яких кондиломи з'являються поступово протягом кількох днів.

Гострокінцеві кондиломи статевих органів належать до захворювань, що передаються статевим та контактно-побутовим шляхом. Можливе самовідтворення кондилом з виникненням нових вогнищ поза зоною первинного утворення. У 50–70 % дітей, які народилися в інфікованих матерів, відбувається вертикальна передача вірусу. Рецидиви гострокінцевих кондилом пов'язані, переважно, не з реінфекцією ПВІ, а з її реактивацією [3].

У даній час існує цілий арсенал різноманітних методів лікування хворих з папіломавірусною інфекцією. Оптимальною сьогодні вважається комбінована терапія, що поєднує локальне та системне лікування [3–5]. Разом з тим, і досі немає загальноєвропейських програм лікування жінок із папіломавірусною інфекцією.

Тому метою дослідження було вивчити клінічну ефективність та безпечність застосування сучасного індуктора інтерферону – лавомаксу в жінок репродуктивного віку, хворих на гострокінцеві кондиломи.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під спостереженням перебувало 52 жінки основної групи віком 33 (19; 47) роки з гострокінцевими генітальними кондиломами. Тривалість захворювання становила 6 (2; 11) років. У всіх пацієнток було проведено полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) для діагностики папіломавірусної інфекції. Вірусну етіологію виявлено в 100 % випадків – це були 6, 13, 42 і 44 типи. У якості лікувальної програми хворим проведено видалення кондиломатозних розростань методом електрокоагуляції з одночасним застосуванням лавомаксу по 250 мг внутрішньо кожні 48 год протягом 15 днів. Побічних медикаментозних реакцій не відмічено.

Групу порівняння становили 27 пацієнток із гострокінцевими кондиломами, яким проведено загальноприйняті методи лікування, передбачені наказом

МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р., що не включали імуномодулюючих засобів.

Результати серологічних тестів на ВІЛ-інфекцію та сифіліс у всіх жінок були негативними. Імунологічне обстеження пацієнток проводили шляхом оцінки таких імунологічних показників, як відносний та абсолютний вміст Т- і В-лімфоцитів у периферичній крові, рівень природних кілерів, співвідношення субпопуляцій Т-хелперів/Т-супресорів (CD-4/CD-8) методом моноклональних антитіл, концентрації сироваткових імуноглобулінів основних класів (Ig M, Ig G) методом імунодифузії у гелі за Mancini, рівня циркулюючих імунних комплексів у реакції преципітації та вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів – інтерлейкінів (IL-1 β , IL-6, TNF- α) у сироватці крові методом ІФА.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Спостереження за пацієнтками тривало 12 місяців. За цей період не було виявлено жодного клінічного випадку рецидиву ПВІ. При проведенні ПЛР через 3, 6 і 12 місяців ВПЛ не знайдено.

Аналіз отриманих результатів динаміки процесів епітелізації ділянок деструкції та відмирання кондилом продемонстрував значно швидші терміни регенерації епітелію шкіри, зменшення набряку та запальної відповіді порівняно з групою порівняння.

Дослідження показників клітинного та гуморального імунітету вказують на позитивний вплив зазначеної терапії на стан імунного профілю пацієнток основної групи. Так, оцінка концентрації імуноглобулінів М та G виявила нормалізацію концентрації як Ig M, так і Ig G протягом 21 дня при їх первинному різкому підвищенні відповідно у 1,8 та 2,6 рази.

Дослідження показників Т-клітинної ланки імунітету показало, що у результаті запропонованої терапії в основній групі відмічено збільшення показників абсолютного числа Т-лімфоцитів за рахунок нормалізації рівня Т-хелперів, порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$), що супроводжувалось нормалізацією імунорегуляторного індексу. Одночасно, в групі порівняння спостерігали поглиблення зсуву імунорегуляторного індексу і посилення імунного дисбалансу внаслідок розвитку запальної реакції. Це підтвердило визначення рівня цитокінів. Повторне дослідження цитокінового профілю через 21 день від початку лікування виявило нормалізацію показників прозапальних цитокінів у сироватці крові пацієнток основної групи та значне їх зростання у групі порівняння, що є свідченням недостатньої ефективності загальноприйнятої терапії.

Таким чином, застосування сучасного синтетичного імуномодулятора – індуктора інтерферону лавомаксу є перспективним напрямком системного лікування хворих на папіломавірусну інфекцію. При цьому лавомакс чинить виражену противірусну дію стосовно ДНК- та РНК-геномних вірусів. Діюча речовина препарату – тилорон – сприяє підвищенню продукції ендогенного інтерферону. При цьому у відповідь на введення в організм тилорону підвищується кількість всіх трьох типів інтерферону, а саме α -, β - і

γ -інтерферонів. При застосуванні препарату “Лавомакс” значно підвищується синтез інтерферону в клітинах печінки, кишечника, а також синтез інтерферону в нейтрофілах і Т-лімфоцитах. Максимальне виділення інтерферону проходить після перорального прийому по ланцюгу кишечник-печінка-кров і визначається протягом 4–24 год. Крім того, прийом препарату “Лавомакс” приводить до стимуляції клітин кісткового мозку і підвищує утворення антитіл. Тилорон приводить до нормалізації кількості Т-хелперів і Т-супресорів в організмі людини. Противірусну дію тилорону зумовлено пригніченням репродукції вірусів у клітинах організму [1, 6].

Наслідком цього є індукція в організмі каскаду імунних реакцій, спрямованих на швидке наростання титрів ендогенних інтерферонів- α , β , γ за рахунок посиленого вироблення інтерферону. В епітеліальних клітинах ініціюється процес знищення і елімінації вірусів та уражених ними клітин. Рівень інтерферону зберігається високим довгий час після відміни препарату (до 2-х місяців), потім різко знижується.

Застосовані методи лікування є адекватними, високоефективними та безпечними, не мають негативного впливу на репродуктивну функцію, прискорюють терміни регенерації епітелію, зменшують кількість ускладнень.

ВИСНОВОК Лавомакс чинить виражений противірусний ефект щодо вірусу папіломи людини, тому застосування даного імуномодулятора може бути рекомендованим у комплексній терапії хворих із гострокінцевими генітальними кондиломами.

Перспективи подальших досліджень Отримані результати свідчать про перспективність досліджень впливу індукторів інтерферону на регуляцію імунної реакції при інфікуванні папіломавірусною інфекцією та необхідність їх включення в комплексну терапію гострокінцевих генітальних кондилом у жінок.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Корнацька А. Г. / Клінічне застосування препарату “Лавомакс®” в комплексній терапії жінок з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза герпесвірусно-бактеріальної етіології / А. Г. Корнацька О. Ю. Борисюк, Н. Є. Горбань // Здоров'я жінки. – 2010. – № 6. – С. 23–28.
2. Инфекции в акушерстве и гинекологии / под ред. О. В. Макарова, В. А. Алешкина, Т. Н. Савченко. – М. : МЕД-пресс-информ, 2007. – 123 с.
3. Линников В. И. Опыт применения иммуномодулятора “Галавита” при лечении папилломавирусной инфекции / В. И. Линников, Н. И. Бондаренко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2010. – Т. 149, Ч. IV. – С. 114–116.
4. Манухин И. Б. Заболевания наружных половых органов у женщин / И. Б. Манухин, Н. И. Кондриков, Т. П. Крапошина. – М. : Медицинское информационное агентство, 2002. – С. 42–65.
5. Сметник В. П. Неоперативная гинекология / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – С. 562–573.
6. Effect of inducer neovir on the sensitivity MDR- and MDR-t-cells to antitumor drugs / A. Gretkova, E. Slavina, I. Leipunskeya, Z. Kadagidze // Russian Journal of Immunology. – 2000. – Vol.5, № 6. – P. 162–173.

Отримано 02.10.13

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.5-022.7:579.861.2]-085.281-085.451.232/.234:547.953

©Н. М. Іванова, С. А. Деркач

ДУ “Інститут дерматології і венерології НАМН України”

АНТИСТАФИЛОКОКОВА АКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСУ БАКТЕРІОФАГІВ ТА ЛІПОСОМ

АНТИСТАФИЛОКОКОВА АКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСУ БАКТЕРІОФАГІВ ТА ЛІПОСОМ – Вивчено можливість підвищення ефективності дії комерційних бактеріофагів у їх комплексах з ліпосомами стосовно *Staphylococcus aureus* in vitro. Установлено, що мінімальна інгібуюча концентрація комплексу ліпосом та бактеріофагів, при якій знищувались планктонні клітини *Staphylococcus aureus* була у 10–100 разів меншою порівняно з мінімально інгібуючою концентрацією комерційних бактеріофагів. Лізуюча активність комплексу ліпосом та бактеріофагів залежала від складу та заряду ліпосом. Отримані дані свідчать про можливість використання комплексів ліпосом та бактеріофагів у лікуванні стафілококових інфекцій.

АНТИСТАФИЛОКОКОВАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ БАКТЕРИОФАГОВ И ЛИПОСОМ – Изучена возможность повышения эффективности действия коммерческих бактериофагов в их комплексах с липосомами относительно *Staphylococcus aureus* in vitro. Установлено, что минимальная подавляющая концентрация комплексов липосом и бактериофагов, при которой уничтожались планктонные клетки *Staphylococcus aureus*, была в 10–100 раз меньше в сравнении с минимально подавляющей концентрацией коммерческих бактериофагов. Лизирующая активность комплексов липосом и бактериофагов находилась в зависимости от состава и заряда липосом. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования комплексов липосом и бактериофагов в лечении стафилококковых инфекций.

ANTISTAPHILOCOCCAL ACTIVITY OF BACTERIOPHAGES AND LIPOSOME COMPLEX – It was studied the possibility of increasing the efficiency of the commercial phages in their complexes with the liposomes relative strains *Staphylococcus aureus*. It was found that the minimum inhibitory concentration of the complex of liposomes and bacteriophages destroyed planktonic cells *Staphylococcus aureus* in 10-100 times less than the commercial phages. The minimum inhibitory concentration of the liposomes and bacteriophages complexes depended on the composition and charge of the liposomes. The findings suggest the possibility of using liposome complexes and bacteriophages in the treatment of Staphylococcal infections.

Ключові слова: бактеріофаги, ліпосоми, *Staphylococcus aureus*, мінімальна інгібуюча концентрація.

Ключевые слова: бактериофаги, липосомы, *Staphylococcus aureus*, минимальная подавляющая концентрация.

Key words: bacteriophages, liposomes, *Staphylococcus aureus*, minimum inhibitory concentration.

ВСТУП Розповсюдження стафілокової мікрофлори з високою резистентністю до антибіотиків, розвиток дисбіозів і алергічного стану внаслідок антибіотикотерапії зумовлює пошук нових підходів до лікування хворих. Одним із перспективних напрямків є “реанімація” та вдосконалення таких антимікробних заходів як використання бактеріофагів [1]. Терапевтичний ефект від лікування фагами в середньому складає 50 %. Але культури стафілокок бувають резистентні до бактеріофагів [2]. Фагорезистентність

може бути пов’язана з тим, що культури швидко адаптуються до бактеріофагів.

Відомо, що наночастки і ліпосомальні форми лікарських засобів дозволяють значно підвищити ефективність препаратів, знизити їх терапевтичні дози. Наприклад, було запропоновано біотехнологічний підхід до конструювання ліпосом з бактеріофагами, навантаженими лікарськими препаратами для лікування і профілактики гнійно-запальних захворювань пародонта [3].

Дослідження ліпідного складу ліпосом і вмісту білка фага, ефективність адресності модифікованих ліпосом, спрямованих до пухлини раку молочної залози та раку простати, проводилося у роботах [4, 5].

Оскільки ліпосоми допомагають довше зберігати високий рівень концентрації лікарських препаратів у крові й клітинах, а також проникати в ті ділянки, куди без ліпосом вони потрапити не можуть, зазначена властивість може бути використана в лікуванні такої інфекції, як *S. aureus*, відомий своїм тяжким лікуванням та ускладненням.

У зв’язку з вищевикладеним, метою дослідження було одержання ліпосом та вивчення ефективності дії комплексу бактеріофагів та ліпосом стосовно *S. aureus* in vitro.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У роботі було використано: 10 % спиртовий розчин яєчного лецитину (ПАТ “Біолік”, Україна), суміш ліпідів з негативним зарядом [6]. Штам *S. aureus* ATCC 25923 було отримано з ДУ “Інститут мікробіології й імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України”. У роботі також використовували бактеріофаги: піофаг та секстафаг (“Микроген” Росія), агар Мюллера-Хінтона (МХ) (HiMedia Laboratories Pvt. Limited (Індія)), м’ясо-пептонний бульйон (МПБ).

Одержання ліпосом: ліпосоми одержували методом випарювання ліпідів на вакуумному ротаційному випарювачі (Vakuum-Rotation, Німеччина) з наступним суспендуванням у забуференому фізіологічному розчині з рН-7,4 і озвучуванням при охолодженні (2–4 °С) на диспергаторі УЗДН-А (Росія).

Визначення розміру ліпосом: розмір ліпосом визначали методом турбодиметрії за виміром оптичної щільності досліджуваної ліпідної суспензії в діапазоні хвиль 450–700 нм [7]. Розмір ліпосом складав 160–180 нм.

Визначення мінімальної інгібуючої концентрації комерційних бактеріофагів та їх комплексів з ліпосомами стосовно планктонної форми клітин *S. aureus*. За мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) бактеріофага вважали мінімальну концентрацію комерційних та ліпосомальних препаратів, що пригнічувала ріст досліджуваного мікроорганізму на щільному середовищі (агар МХ). Обліковували результати за ростом

або відсутністю *S. aureus*. При виявленні росту мікроорганізмів при наявності препарату у всіх розведеннях формулювали висновок, що досліджуваний штам є резистентним до взятих концентрацій бактеріофага.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Серед бактеріофагів ми зупинилися на піофагу та секстафагу. При одержанні комплексів бактеріофагів та ліпосом було використано яєчний лецитин, тому що ліпосоми з лецитину формуються просто. Крім того, підвищує пластичність мембран клітин, слугує джерелом фосфору та жирних кислот. Лецитинові ліпосоми мають нейтральний заряд, тому для порівняння також було використано ліпосоми з негативним зарядом. Співвідношення бактеріофагів та ліпосом було 1 : 5 – 1 : 10, концентрація ліпідів у ліпосомах складала 2 %.

У результаті визначення МІК комплексу секстафага та ліпосом було знайдено, що ці комплекси більш ефективні, ніж розчин секстафага при дії на планктонні клітини *S. aureus* (рис. 1).

Лізуюча активність комплексу лецитинових ліпосом та секстафага, яка діяла на планктонну форму культури *S. aureus*, знаходилася в межах 10^3 – 10^8 ПУО. Лізуюча активність комплексу негативно заряджених



Рис. 1. Визначення лізуючої активності комплексів секстафага та ліпосом у відношенні планктонних клітин культури *Staphylococcus aureus*.

Примітки: 1) комплекс секстафага та лецитинових ліпосом;
2) комплекс секстафага та негативно заряджених ліпосом;
3) розчин секстафага.

Одержані дані вказують на те, що комплекси бактеріофагів та ліпосом є ефективними стосовно *S. aureus*.

ВИСНОВОК Було встановлено, що мінімальна інгібуєча концентрація комплексу ліпосом та бактеріофагів, при якій знищувались планктонні клітини *Staphylococcus aureus*, була у 10 разів менше такого комерційного секстафага при використанні нейтральних лецитинових ліпосом. Використання негативно заряджених ліпосом знижало мінімальну інгібуєчу концентрацію бактеріофагів у 100 разів.

Отримані дані свідчать про можливість використання комплексів ліпосом та бактеріофагів у лікуванні стафілококових інфекцій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Sulakvelidze A.Z. Bakteriohage therapy (minireview)/ A. Z. Sulakvelidze Alavidze, J. G. Horris // Antimicrob Agents Chemother. – 2001. – № 45(3). – P. 649–659.

ліпосом та секстафага, яка діяла на планктонну форму культури *S. aureus*, знаходилася в межах 10^2 – 10^8 ПУО. Лізуюча активність комерційного секстафага дорівнювала 10^4 – 10^8 ПУО.

МІК комплексу лецитинових ліпосом та секстафага, при якій знищувались планктонні клітини *S. aureus*, була у 10 разів менше МІК комерційного секстафага. Використання негативно заряджених ліпосом знижувало МІК секстафагу у 100 разів.

Далі було визначено лізуючу активність комплексу піофага та ліпосом (рис. 2).

Лізуюча активність комплексу лецитинових ліпосом та секстафага, що діяла на планктонну форму культури *S. aureus*, знаходилася в межах 10 – 10^8 ПУО. Лізуюча активність комплексу негативно заряджених ліпосом та піофага, яка діяла на планктонну форму культури, знаходилася в межах 10^{-1} – 10^8 ПУО. Лізуюча активність піофага дорівнювала 10^2 – 10^8 ПУО.

Ефективність дії комплексів ліпосом та піофага була вище дії комерційного піофага. МІК комплексу лецитинових ліпосом та піофага, при якій знищувались планктонні клітини *S. aureus*, була у 10 разів менше МІК комерційного піофага. Використання негативно заряджених ліпосом знизило МІК у 100 разів.

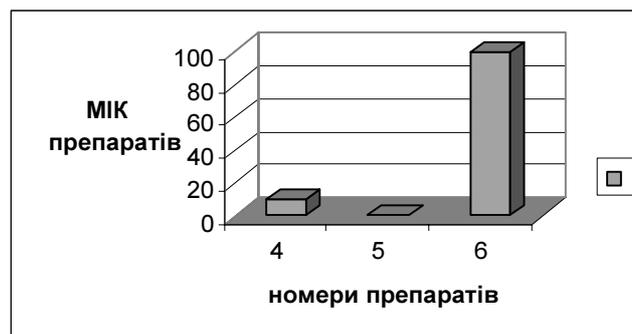


Рис. 2. Визначення лізуючої активності комплексу піофага та ліпосом у відношенні планктонних клітин культури *Staphylococcus aureus*.

Примітки: 1) комплекс піофага та лецитинових ліпосом;
2) комплекс піофага та негативно заряджених ліпосом;
3) розчин піофага.

2. Kutter E. Phage therapy: bakteriohages as antibiotic / www.t4.phage2.elwha.evegrem.edu. 1–22

3. Чубатова С. А. Бактеріофаги та ліпосоми в пародонтології / Чубатова С. А., Желудева І. В., Михайлова Е. Г. // Москва : изд-во Нижегородского государственного университета им. Н. И. Лобачевского, 2001. – 73 с.

4. Kalarical Janardhanan Architectonics of phage-liposome nanowebes as optimized photosensitizer vehicles for photodynamic cancer therapy/ . Kalarical Janardhanan Sreeram, Shoba Narayan, Abbineni Gopal [et al.] // Mol Cancer Ther. – 2010. – № 9(9). – P. 2524–2535.

5. Jayanna P. K. Liposomes targeted by fusion phage proteins/ Jayanna P. K. // Nanomedicine. – 2009. – № 5(1). – P. 83.

6. Ivanova N.N. Hard charged liposomes inhibit complement - induced haemolysis/ N. N. Ivanova, A. P. Kaplun , V. I. Shvets [et al.] // 24th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials, Proceeding. Abstracts. Стокгольм. – 1997. – P. 757–758.

7. Фосфолипиды. Методы их выделения, обнаружения и изучения физико-химических свойств липидных дисперсий в воде / Сорокоумова А. А., Селищева А. П., Каплун М. – Учебно-методическое пособие по биоорганической химии. – 2000. – 105 с.

Отримано 16.10.13

ХАРАКТЕР ТА ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ТКАНИНАХ ОКА КРОЛЯ ПРИ ОПІКАХ РОГІВКИ ЛУГОМ

ХАРАКТЕР ТА ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ТКАНИНАХ ОКА КРОЛЯ ПРИ ОПІКАХ РОГІВКИ ЛУГОМ – За результатами проведеного дослідження на кролях було встановлено, що опіки рогівки 10 % NaOH супроводжуються морфологічними змінами з боку всіх структур очного яблука. Деструктивним змінам першочергово підлягає сама рогівка. Водночас, ці зміни супроводжуються розладами органного кровообігу органа зору, наслідком яких є повнокров'я судин із розвитком набряку всіх структурних елементів. При відсутності лікувальних заходів повна деструкція рогівки з порушенням її цілості й герметичності очного яблука настає в період з 6 до 12 год від початку ураження 10 % NaOH. Подальше прогресування до 24 год патологічного процесу призводить до дистрофічно-деструктивних порушень у всіх тканинах очного яблука, включаючи і зоровий нерв, що розглядається як стан необоротних змін.

ХАРАКТЕР И ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНЯХ ГЛАЗА КРОЛИКОВ ПРИ ОЖОГАХ РОГОВИЦЫ ЩЕЛОЧЬЮ – По результатам проведенного исследования на кроликах было установлено, что ожоги роговицы 10 % NaOH сопровождаются морфологическими изменениями со стороны всех структур глазного яблока. Деструктивным изменениям в первую очередь подвергается сама роговица. Одновременно эти изменения сопровождаются расстройствами органного кровообращения органа зрения, следствием которых является полнокровие сосудов с развитием отека всех структурных элементов. При отсутствии лечебных мероприятий полная деструкция роговицы с нарушением ее целостности и герметичности глазного яблока наступает в период от 6 до 12 ч от начала поражения 10 % NaOH. Дальнейшее прогрессирование до 24 ч патологического процесса приводит к дистрофически-деструктивным нарушениям во всех тканях глазного яблока, включая и зрительный нерв, что рассматривается как состояние необратимых изменений.

NATURE AND PECULIARITIES OF THE MORPHOLOGICAL CHANGES IN EYE TISSUES OF RABBITS IN CASE OF CORNEAL ALKALI BURNS – Due to the results of the study on rabbits it was found that corneal burns by 10 % NaOH are followed by morphological changes on the part of all the eyeball structures. The cornea itself is primarily subject to destructive changes. However, these changes are accompanied by circulatory disorders of the visual organ, that result in vascular congestion with the development of edema of all the structural elements. If there are no remedial measures, a total destruction of the cornea with violation of its integrity and the eyeball tightness occurs within the period from 6 to 12 hours after the onset of lesions by 10 % NaOH. Further progression of the pathological process to 24 hours leads to dystrophic and destructive disorders in all the eyeball tissues, including the optic nerve, which is considered as the state of irreversible changes.

Ключові слова: опік, луг, рогівка, набряк, повнокров'я.

Ключевые слова: ожег, щелочь, отек, полнокровие.

Key words: burn, alkali, cornea, edema, hyperemia.

ВСТУП Опіки очей належать до найтяжчого виду пошкодження органа зору, а проблема їх лікування і на сьогодні продовжує залишатися гострою та актуальною. Тим більше, що наслідки травм ока протягом останніх трьох десятиріч є найпоширенішою інвалідизуючою патологією очей [1]. За даними Н. В. Пасечнікової та співавт. (2012) [2], в Україні показник частоти опіків очей у 2006

і 2011 рр. склав відповідно 1,4–1,0 на 10 тис. населення, а інтенсивний показник інвалідності внаслідок очного травматизму в цей же період знаходився в межах 0,1–0,7 на 10 тис. населення. Найчастіше зустрічаються хімічні опіки, на частку яких припадає 54,6–86,7 %. Серед них найбільш несприятливим перебігом відрізняються опіки лугами, що складають 50,2–80,5 % від усіх хімічних опіків очей [3–5].

Метою дослідження стало вивчити особливості динаміки структурних змін у тканинах ока кроля.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти виконано на 30 кролях віком 2 роки і масою тіла від 2,5 до 3,0 кг. З них 6 тварин склали інтактну контрольну групу. 24 кролям наносили опіки рогівки лугом – 10 % NaOH. Перед процедурою виготовляли диски діаметром 8 мм з бавовняної тканини, що володіє гігроскопічними властивостями і здатністю рівномірно розподіляти вологу по всій поверхні. Тканинні диски просочували розчином луку і рівномірно розподілили по поверхні рогівки без захоплення зони лімба. Експозиція луку на рогівку складала 10 с, в результаті чого вона набула вигляду матового скла.

Забій тварин здійснювали введенням великих доз концентрованого тіопенталу натрію (з розрахунку 25 мг/кг) через 1, 6, 12 і 24 год від початку експерименту, після чого проводили забір біологічного матеріалу для дослідження. Шматочки тканин очного яблука фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, рідині Карнуа, а також у 96° спирті. Парафінові зрізи товщиною 5–7 мкм фарбували гематоксиліном і еозинном, резорцин-фуксином за Вейгертом, а також за ван Гізон.

Морфометричну оцінку здійснювали за допомогою окуляр-мікрометра МОВ–1–15х. Морфометричне дослідження включало визначення діаметра ока по його екватору, а також осі ока, визначення товщини оболонок (сітківки, судинної, райдужної, склери), товщини і діаметра рогівки.

Всі експериментальні дослідження проводилися з дотриманням Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин. Утримання тварин та експериментальні дослідження проводилися відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Гельсінської декларації Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (2000).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При експериментальному опіку рогівки лугом зміни спостерігалися у тканинах всіх оболонок органа зору. Ці зміни мали характерну часову динаміку. Зразу ж після впливу опікового агента на місці його застосування виникало матове помутніння рогівки з нечіткими розпливчастими краями. А вже через 1 год розвивався набряк з потовщенням всіх оболонок ока. В

результаті цього макрометричні розміри очного яблука зростали на 1–1,5 мм. На гістологічних зрізах склери і рогівка виглядали розволоknеними. При цьому товщина склери збільшувалася на 19 % ($p < 0,05$), а рогівка – на 12 % ($p > 0,05$) (табл. 1). Причому набряк і потовщення рогівки були більш характерними не так для зони безпосереднього застосування опікаючого середника, як для ділянки, що розташована довкола ураження (рис. 1).

Передній епітелій у таких випадках десквамувався, а власна речовина рогівки в її передніх шарах гомогенізувалася з утворенням виразкових дефектів. Задні шари колагенових волокон на цей період спостереження ще продовжували зберігати свою структуру і розміщення. Непошкодженим залишався і задній епітелій.

Набряк і розволоknення склери відбувалися на фоні суттєвих порушень органної гемодинаміки ока кроля. Останнє проявлялося вираженим повнокров'ям судинної оболонки із значним збільшення її товщини – у 3–4 рази, в середньому до (107,17±3,75) мкм з достовірним перевищенням контрольного рівня. Формуючі її структури внаслідок перенаповнення кров'ю набу-

вали вигляду бджолиних комірок (рис. 2). У результаті набряку сітківка легко відшаровувалася від судинної оболонки. В товщі склери іноді виявлялися невеликі вогнища пердіapedезних крововиливів. Повнокровними і набряклими також були війчасті відростки і райдужна оболонка. Внаслідок цього її товщина збільшувалася майже вдвічі й сягала в середньому (467,33±16,69) мкм.

Через 6 год від початку експерименту перебіг модельованого процесу прогресував. Наростали виявлені попередньо явища. Крім того, у 2-х із 6-ти кролів спостерігалися проникаючі поранення очного яблука. Це визначалося витіканням рідини з камер ока і зниженням тиску тиску самого очного яблука. У решти 4-х кролів явищ порушення герметичності ока виявлено не було.

У тварин зі збереженням цілості очного яблука рогівка продовжувала залишатися потовщеною у пограничній зоні між обпеченою і необпеченою частинами (рис. 3). Сама ж обпечена ділянка набувала схильності до потоншення за рахунок обезводнення і ущільнення волокон, а також їх деструкції. Десквамації підлягав вже не тільки передній, але й задній епітелій.

Таблиця 1. Динаміка параметрів ока кроля при опіках лугом ($M \pm m$)

Термін спостереження (год)	Параметр							
	діаметр ока по екватору (мм)	передньо-задня вісь (мм)	товщина сітківки (мкм)	товщина судинної оболонки (мкм)	товщина райдужки (мкм)	товщина склери (мкм)	діаметр рогівки (мм)	товщина рогівки (мкм)
Контроль	19,65±0,29	17,40±0,22	100,33±4,35	28,33±0,84	283,33±12,21	523,33±15,01	14,90±0,24	333,83±9,74
1	21,00±0,21*	18,73±0,31*	109,67±4,89	107,17±3,75**	467,33±16,69**	623,77±17,94*	15,12±0,28	373,83±10,63
6	21,10±0,12*	18,82±0,31*	112,83±5,05	126,50±2,84**	499,33±16,36**	673,33±16,12**	14,83±0,24	293,50±7,99*
12	15,63±0,20**	13,78±0,29**	118,50±5,18	132,00±2,53**	484,33±8,67**	651,33±15,33*	13,45±0,28*	–
24	12,58±0,17**	10,87±0,33**	107,33±5,21	128,83±2,40**	477,83±8,42**	614,50±14,79**	11,45±0,29**	–

Примітки: 1)* – $p < 0,05$; 2)** – $p < 0,01$ порівняно з контролем.

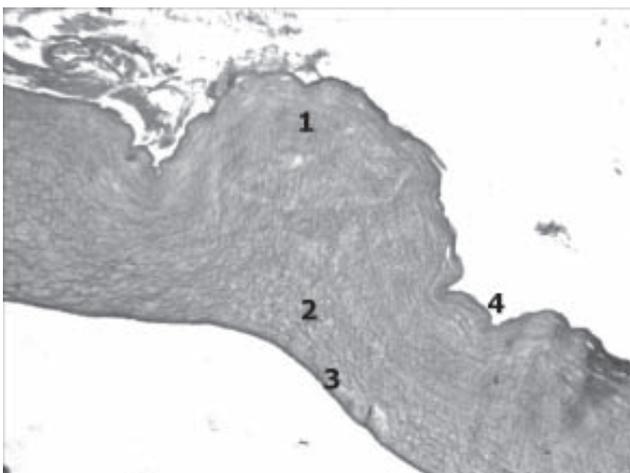


Рис. 1. Гістологічний зріз рогівки кроля через 1 год після опіку лугом. Забарвлення гематоксилином і еозиним. х 140.

Набряк з гомогенізацією передніх шарів власної речовини рогівки у зоні довкола безпосереднього опіку лугом – 1, збереження структури задніх шарів власної речовини рогівки – 2, збереження цілості заднього епітелію – 3, десквамація переднього епітелію з утворення виразкових дефектів – 4.



Рис. 2. Гістологічний зріз склери кроля через 1 год після опіку лугом. Забарвлення гематоксилином і еозиним. х 260.

Потовщена за рахунок повнокров'я судинна оболонка – 1, про-світлені внаслідок набряку волокна склери – 2.

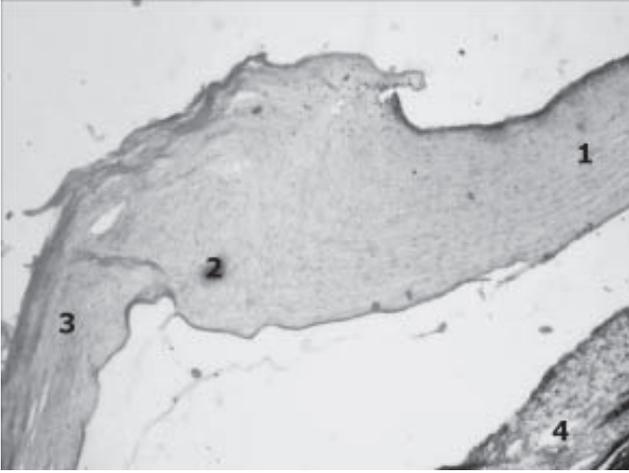


Рис. 3. Гістологічний зріз рогівки кроля через 6 год після опіку лугом. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 140$.

Необпечена частина рогівки із збереженою структурою – 1, погранична набрякла і потовщена зона з десквамацією переднього і заднього епітеліїв – 2, уражена і потоншена частина рогівки з деструктивними змінами волокон – 3, райдужна оболонка – 4.

Продовжували наростати набряк склери і повнокров'я судинної оболонки, що приводило до їх подальшого достовірного потовщення. Склера потовщувалася на 29 %, а судинна оболонка – майже у 4,5 раза. Зростала на 76 % і товщина райдужної оболонки. Причому, якщо складові судинної оболонки виглядали повнокровними, то екстрабульбарні артерії, навпаки, мали звужений просвіт і потовщені стінки. Про їх активний функціональний стан свідчив ендотелій, набрякли ядра якого випиналися у просвіт судин у вигляді “частоколу” (рис. 4).

Через 12 год від нанесення опіку перфорація очного яблука виявлялася у всіх тварин, які підлягали експериментальному дослідженню. У них, як і у 2-х тварин з проникаючим пошкодженням із попередньої

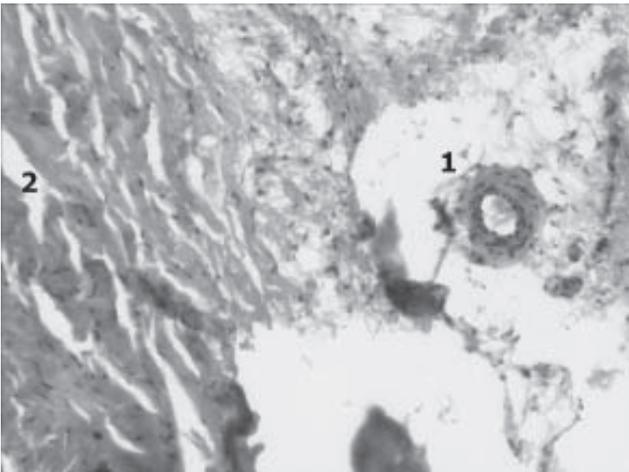


Рис. 4. Гістологічний зріз склери кроля через 6 год після опіку лугом. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 180$.

Потовщення стінки, звуження просвіту, набряк ендотелію у вигляді “частоколу”, паравазальний набряк – 1, набряк і розволоння склери – 2.

групи з шестигодинним спостереженням, відмічалось витікання вологи з камер ока і зниження тургору його стінки. В окремих випадках це супроводжувалося екструзією кришталика. При цьому макрометричні розміри ока зменшувалися і його діаметр по екватору вже не перевищував 15–16 мм (в середньому $(15,63 \pm 0,20)$) мм, а передньо-задній розмір (вісь ока) – 14 мм, складаючи в середньому $(13,78 \pm 0,29)$ мм.

У рогівці прогресували дистрофічні й деструктивні зміни. Набряк, потовщення і гомогенізація власної речовини рогівки з десквамацією як переднього, так і заднього епітеліїв відзначалися вже не тільки у пограничній зоні, але й і у безпосередньо не ураженій опіком ділянці (рис. 5). Що ж до ураженої частини, то у ній спостерігалися деструктивні зміни з дезорганізацією колагенових волокон і утворенням наскрізних дефектів. В окремих випадках були зафіксовані мікрокрововиливи у склері, зокрема в ділянці лімба рогівки. Повнокровною і потовщеною за рахунок набряку виглядала і райдужна оболонка. Від зниження тургору склера піддавалася хвилеподібній деформації. Внаслідок цього відбувалося відшарування сітківки, а біля повнокровної судинної оболонки виникали чисельні пердіапедезні крововиливи (рис. 6). На гістологічних зрізах в ділянці зорового нерва характерними були повнокров'я і стази, які супроводжувалися набряком нерва з відшаруванням його периневрію.

Своєрідним у цей термін спостереження були реакції артеріального відділу кровоносного русла ока кролів. Вони відзначалися посиленням тону стінок артерії із звуженням їх просвіту, що підтверджувалося потовщенням середньої оболонки і вираженим посиленням аж до “гофрованості” звивистості їх еластичних мембран (рис. 7).

В термін до 24 год від нанесення опіку лугом спостерігалася подальша дезорганізація тканин очного яблука. Хвилеподібна деформація склери посилювалася, її внутрішній шар колагенових волокон піддавався гомогенізації. Місцями судинна оболонка була

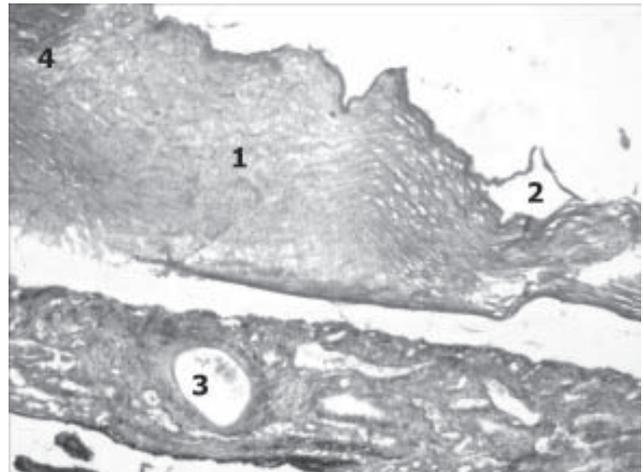


Рис. 5. Гістологічний зріз рогівки кроля через 12 год після опіку лугом. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 140$.

Набряк з гомогенізацією колагенових волокон і десквамацією переднього і заднього епітеліїв в пограничній і неурраженій частинах рогівки – 1, дезорганізація і деструкція власної речовини рогівки в зоні опіку – 2, повнокров'я і набряк райдужної оболонки – 3, крововилив у ділянці лімба – 4.

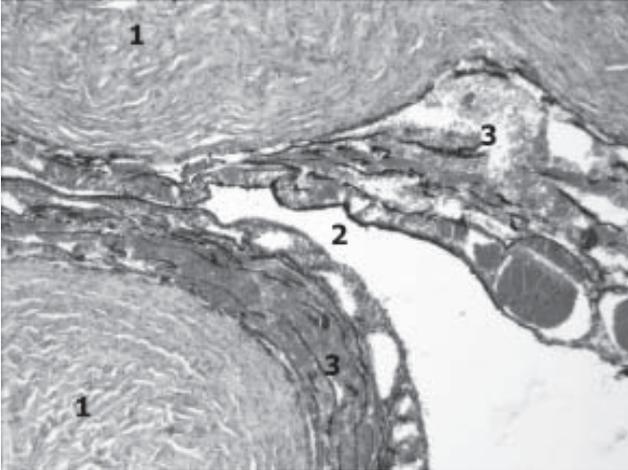


Рис. 6. Гістологічний зріз склери кроля через 12 год після опіку лугом. Забарвлення гематоксиліном і еозином. х 140.

Хвилеподібна деформація склери – 1, повнокровна і потовщена судинна оболонка – 2, крововиливи між судинною оболонкою і склерою – 3.

особливо повнокровою і потовщеною, вона втрачала свій зв'язок із склерою. В артеріальному руслі на зміну вазоконстрикції виникала вазодилатація. В результаті цього артерії ставали повнокровними, що ще більше поглиблювало судинні розлади і набрякові явища як в оболонках ока, так і в тканині зорового нерва і його периневральному просторі.

Таким чином, підсумовуючи результати проведеного дослідження, можна констатувати, що опіки рогівки лугом супроводжуються морфологічними змінами з боку всіх структур очного яблука. Деструктивним змінам першочергово підлягає сама рогівка. Водночас, ці зміни супроводжуються розладами органного кровообігу органа зору, наслідком яких є повнокров'я судин з розвитком набряку всіх структурних елементів. При відсутності лікувальних заходів повна деструкція рогівки з порушенням її цілості й герметичності очного яблука вже може настати через 6 год від початку ураження. Через 12 год від початку опікаючого впливу луку перфорації виникали у всіх експериментальних тварин. Це супроводжувалося витіканням рідини камер ока із зниженням тургору очної стінки і виникненням внаслідок цього хвилеподібної деформації склери з відшаруванням сітківки і місцями навіть судинної оболонки. Подальше прогресування до 24 год патологічного процесу приводило до дистрофічно-деструктивних порушень у всіх тканинах очного яблука, включаючи і зоровий нерв, що можна розглядати як стан необоротних змін.

ВИСНОВКИ 1. Опіки рогівки лугом супроводжуються розладами органного кровообігу органа зору, наслідком яких є повнокров'я судин з розвитком набряку всіх структурних елементів очного яблука.

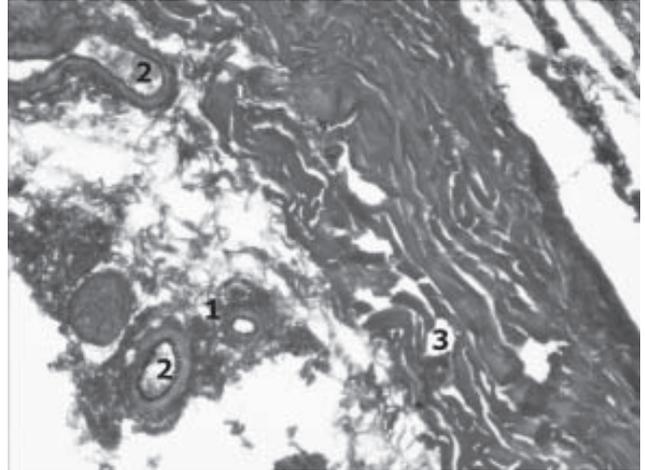


Рис. 7. Гістологічний зріз склери кроля через 12 год після опіку лугом. Забарвлення за Вейгертом. х 180.

Звуження просвіту з потовщенням стінки артерії – 1, посилення звивистості внутрішніх еластичних мембран – 2, набряк і розволокнення склери – 3.

2. Деструктивним змінам першочергово підлягає сама рогівка. При відсутності лікувальних заходів повна деструкція рогівки з порушенням її цілості й герметичності очного яблука настає у період від 6 до 12 год від початку ураження 10 % NaOH.

3. Подальше прогресування патологічного процесу приводить до дистрофічно-деструктивних порушень у всіх тканинах очного яблука, включаючи і зоровий нерв, що можна розглядати як стан необоротних змін.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Якименко С. А. Стан надання спеціалізованої допомоги потерпілим з опіками очей в Україні / С. А. Якименко // Офтальмол. журн. – 2008. – № 6. – С. 79–83.
2. Клініко-експериментальні результати застосування амніотичної оболонки та криоліофілізованої рогівки свині в якості матеріалу для кератопластики / Н. В. Пасечнікова, С. А. Якименко, В. В. Бігуняк [та ін.] // Медицина сьогодні і завтра. – 2011. – № 1–2. – С. 50–51.
3. Каплунович П. С. Морфологические изменения сосудистой и сетчатой оболочки при экспериментальном ожоге роговицы щелочью / П. С. Каплунович, М. Н. Калугина, Г. М. Дик // Вест. офтальмол. – 1977. – № 5. – С. 39–41.
4. Гундорова Р. А. Приоритетные направления в проблеме глазного травматизма / Р. А. Гундорова // Вестник офтальмол. – 2004. – № 1. – С. 12–15.
5. Действие нового пептидного биорегулятора на восстановительные процессы в роговице в эксперименте / В. В. Нерев, М. С. Краснов, В. П. Ямскова [и др.] // V Российский общенациональный офтальмологический форум : сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием. – М. : Апрель, 2012. – Т. 2. – С. 769–773.

Отримано 02.09.13

ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПОСТЕКСТРАКЦІЙНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПОСТЕКСТРАКЦІЙНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ — У роботі висвітлено особливості імунних порушень у лабораторних тварин (білих щурів) в динаміці розвитку експериментального постекстракційного альвеоліту. Досліджено ефективність застосування тіотриазоліну в забезпеченні нормалізації імунного статусу. Встановлено, що для корекції імунних змін при експериментальному постекстракційному альвеоліті доцільно використовувати тіотриазолін.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОСТЭКСТРАКЦИОННОМ АЛЬВЕОЛИТЕ И ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ТИОТРИАЗОЛИНОМ — В работе освещены особенности иммунных нарушений у лабораторных животных (белых крыс) в динамике развития экспериментального постэкстракционного альвеолита. Исследована эффективность применения тиотриазолина в обеспечении нормализации иммунного статуса. Установлено, что для коррекции иммунных изменений при экспериментальном постэкстракционном альвеолите целесообразно использовать тиотриазолин.

IMMUNOLOGICAL DISORDERS IN EXPERIMENTAL POSTEXTRACTION ALVEOLITIS AND THEIR CORRECTION BY THIOTRIASOLINE — The features of immune disorders in laboratory animals (rats) in the dynamic of development of experimental postextraction alveolitis presented in the article. Efficiency of application thiotriazoline to ensure normalization of the immune status. Found that for correction of immune changes in experimental postextraction alveolitis should be used thiotriazoline.

Ключові слова: постекстракційний альвеоліт, тіотриазолін, імунний статус.

Ключевые слова: постэкстракционный альвеолит, тиотриазолин, иммунный статус.

Key words: postextraction alveolitis, thiotriazoline, immune status.

ВСТУП Значна поширеність постекстракційного альвеоліту, недостатня ефективність існуючих методів лікування і профілактики, а також ускладнень даного запального захворювання визначають постекстракційний альвеоліт як одну з найактуальніших проблем у сучасній клінічній стоматології [1], зумовлюють необхідність вивчення механізмів патогенезу та розробки нових способів профілактики та лікування. Проведені попередні експериментальні дослідження застосування тіотриазоліну при запальних реакціях вказують на ефективність та перспективність його використання [3, 4]. Метою даного дослідження було з'ясування патогенетичної ролі ряду імунних показників як маркерів запальної реакції та загального стану тварини за умови експериментального постекстракційного альвеоліту.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти проводили на білих безпородних клінічно здорових щурах масою 150–200 г в умовах віварію. Тварини перебували на стандартному раціоні, збалансованому за основними елементами харчування. Дослідження проводили із дотриманням загальних правил і положень Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, які вико-

ристовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001). Тварин поділили на 4 групи: перша – інтактні тварини (n=10), друга – тварини з експериментальним постекстракційним альвеолітом на 5 добу дослідження (n=6), третя – тварини з експериментальним постекстракційним альвеолітом на 15 добу дослідження (n=6), четверта – тварини з експериментальним постекстракційним альвеолітом, які отримували тіотриазолін (n=6). Експериментальний постекстракційний альвеоліт (ЕПА) у дослідних тварин викликали шляхом ін'єкції у ямці суміші мікроорганізмів, розведеної протеїном. На 5-ту добу в дослідних тварин відзначалися зміни м'яких тканин нижньої щелепи в ділянці екстракції, які супроводжувались набряком та гіперемією слизової оболонки, їх умертвляли шляхом кровопускання під тіопенталовим наркозом. У щурів четвертої групи застосовували тіотриазолін шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій (100 мг/кг маси тварини) впродовж 5 діб. Для подальших досліджень відбирали сироватку крові. У сироватці визначали вміст Ig G, Ig A, Ig M [7, 9] та показник циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [2, 5]. Отримані результати статистично опрацьовували із застосуванням непараметричних методів статистики [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Ін'єкції у ямці суміші мікроорганізмів, розведеної протеїном, призводили до гіперергічного перебігу запального процесу виражених змін з боку м'яких тканин нижньої щелепи в ділянці екстракції, які супроводжувались набряком та гіперемією слизової оболонки і за характером прояву наближались до таких змін у людини [8]. При цьому, як видно з даних таблиці, встановлено достовірні зміни ряду порушень імунного статусу. Так, на тлі запального процесу на 5 добу експерименту відмічалось різке підвищення активності імунологічного захисту, свідченням чого було збільшення у сироватці крові Ig G (у 4,59 раза; $p < 0,01$), Ig A (у 2,12 раза; $p < 0,01$) та Ig M (у 3,14 раза; $p < 0,01$), порівняно з інтактними тваринами (рис. 1). Одночасно відмічалось підвищення вмісту ЦІК в сироватці крові на 181,15 % ($p < 0,01$) порівняно з інтактними тваринами (рис. 2). Отримані експериментальні дані свідчать про значні порушення в системі імунного захисту організму експериментальних тварин.

Таким чином, розвиток експериментального постекстракційного альвеоліту супроводжується суттєвими порушеннями в гуморальній ланці імунологічної реактивності.

Активність запального процесу зберігалася і на 15 добу експерименту, свідченням чого було підвищення вмісту Ig A (в 1,19 раза; $p < 0,01$), Ig G (в 1,19 раза; $p < 0,05$) та Ig M (в 1,21 раза; $p < 0,05$). Разом з тим, відмічалось зменшення концентрації у сироватці крові ЦІК (в 1,49 раза; $p < 0,01$), порівняно з тварини з ЕПА, на 5 добу дослідження.

Таблиця. Показники імунної системи сироватки крові білих щурів при ЕПА ($M \pm m$)

Показник ($M \pm m$)	Група тварин			
	інтактна (n=10)	ЕПА 5 доба (n=6)	ЕПА 15 доба (n=6)	ЕПА та тіотриазолін (n=6)
Імуноглобулін G (г/л)	1,12±0,06	5,15±0,29 $p_1 < 0,01$	6,15±0,19 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,05$	2,13±0,19 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,01, p_3 < 0,01$
Імуноглобулін A (г/л)	0,41±0,01	0,87±0,03 $p_1 < 0,01$	1,04±0,02 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,01$	0,71±0,05 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,05, p_3 < 0,01$
Імуноглобулін M (г/л)	0,83±0,02	2,61±0,17 $p_1 < 0,01$	3,18±0,11 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,05$	1,23±0,12 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,01, p_3 < 0,01$
Циркулюючі імунні комплекси (ум.од.)	50,88±2,39	143,05±10,51 $p_1 < 0,01$	95,73±1,56 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,01$	90,55±1,45 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,01, p_3 < 0,05$

Примітки: 1) p_1 – достовірність відмінностей по відношенню до інтактних тварин;
2) p_2 – достовірність відмінностей по відношенню до тварин із альвеолітом (5 доба);
3) p_3 – достовірність відмінностей по відношенню до тварин із альвеолітом (15 доба).

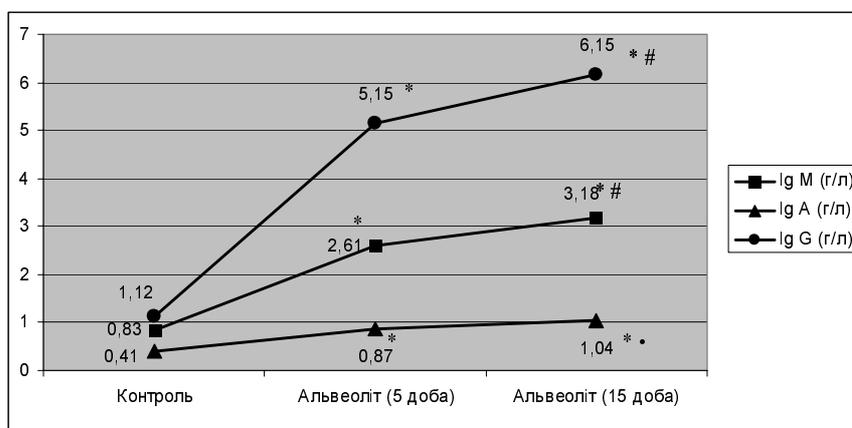


Рис. 1. Динаміка вмісту імуноглобулінів у сироватці крові при експериментальному постекстракційному альвеоліті.
Примітки: 1) * – достовірність відмінностей по відношенню до інтактних тварин ($p < 0,01$);
2) # – достовірність відмінностей по відношенню до тварин із альвеолітом на 5 добу ($p < 0,05$);
3) • – достовірність відмінностей по відношенню до тварин із альвеолітом на 5 добу ($p < 0,01$).

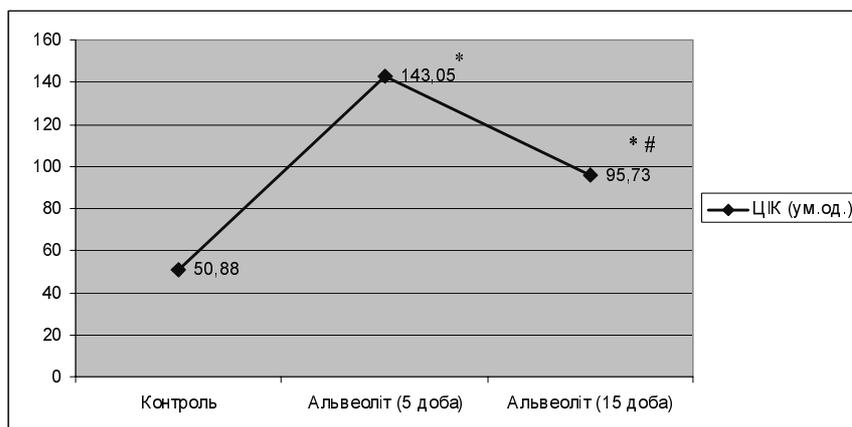


Рис. 2. Динаміка вмісту в сироватці крові циркулюючих імунних комплексів при експериментальному постекстракційному альвеоліті.
Примітки: 1) * – достовірність відмінностей по відношенню до інтактних тварин ($p < 0,01$);
2) # – достовірність відмінностей по відношенню до тварин із альвеолітом на 5 добу ($p < 0,01$).

Слід відмітити також зниження активності запальної реакції, відповідно до змін імунологічних показників сироватки крові тварин четвертої групи після застосування тіотриазоліну. При цьому вміст Ig G зменшився на 58,64 % ($p < 0,01$), Ig A – на 18,39 % ($p < 0,05$), Ig M – на 52,87 % ($p < 0,01$) та ЦІК – на 36,70 % ($p < 0,01$)

порівняно з тваринами з постекстракційним альвеолітом на 5 добу (рис. 3).

Як свідчать результати досліджень, застосування тіотриазоліну шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій (100 мг/кг маси тварини) впродовж 5 діб, сприяло позитивним змінам ряду показників гуморального

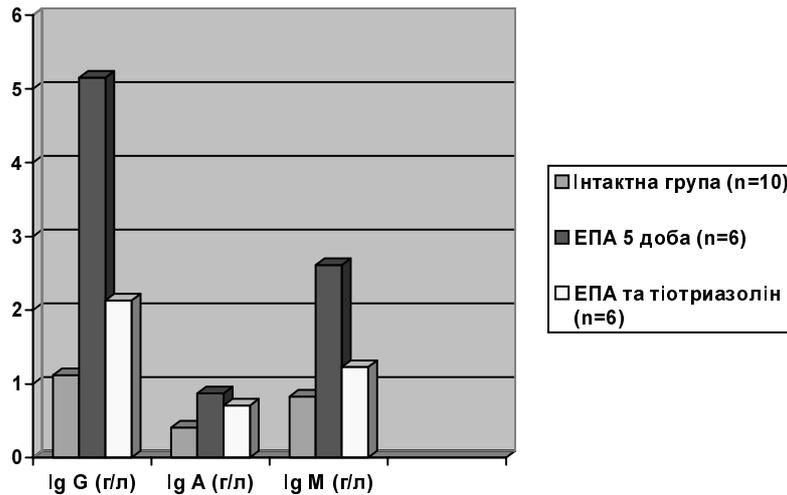


Рис. 3. Порівняльна динаміка вмісту імуноглобулінів у крові при постекстракційному альвеоліті за умови корекції тіотриазоліном.

імуного захисту в тварин четвертої групи порівняно із другою.

ВИСНОВКИ 1. Порушення гуморальної ланки імунологічної реактивності при експериментальному постекстракційному альвеоліті у тварин є суттєвим патогенетичним механізмом, що формує характер перебігу і завершення запального процесу.

2. Тіотриазолін проявляє імуномодельючий вплив на гуморальну ланку імунітету при експериментальному постекстракційному альвеоліті, що проявляється зменшенням запального процесу та вмісту імуноглобулінів та циркулюючих імуних комплексів у сироватці крові.

Перспективи подальших наукових досліджень полягають у вивченні впливу тіотриазоліну на імунні механізми розвитку запальних процесів щелепно-лицевої ділянки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Безруков С. Г. Оценка эффективности лечебно-профилактической повязки используемой при удалении зуба / С. Г. Безруков // Другий український міжнародний конгрес. – 2006. – С. 184–187.
2. Белозеров Е. С. Преципитационный метод исследования иммунных комплексов у больных вирусным гепатитом В

/ Е. С. Белозеров, Т. А. Макарова // Лабораторное дело. – 1982. – № 12. – С. 37–39.

3. Бибики В. В. Тиотриазолин: фармакология и фармакотерапия (обзор литературы) / В. В. Бибики, Д. М. Болгов // Украинский медицинский альманах. – 2000. – Т. 3, № 4. – С. 226–229.

4. Виноградов В. М. Фармакология с рецептурой. – 5-е изд. испр. / В. М. Виноградов, Е. Б. Каткова, Е. А. Мухин // СПб. : Спецлит, 2009. – 864 с.

5. Гриневич Ю. А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю. А. Гриневич, А. М. Алфёров // Лабораторное дело. – 1981. – № 8. – С. 493–495.

6. Ланкин Т. Ф. Биометрия / Т. Ф. Ланкин – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.

7. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Стентон Гланц; пер. с. англ. Ю. А. Данилов, Н. Е. Бузикашвили, Д. В. Самойлова. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

8. Лоренко С. В. Кількісне визначення імуноглобулінів біохімічним методом / С. В. Лоренко, О. Б. Кравченко // Акушерство і гінекологія. – 1972. – № 6. – С. 26–29.

9. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія / [В. О. Маланчук, О. С. Воловар, І. Ю. Гарляускайте та ін.] // К. : ЛОГОС, 2011. – Т.1. – 672 с.

10. Хаитов Р. М. Клиническая аллергология: руководство для практических врачей / под. ред. Р. М. Хаитова. – М. : Медпрессинформ, 2002. – 624 с.

Отримано 12.08.13

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТКАНИН ПАРОДОНТА ЩУРІВ З ЛІПОПОЛІСАХАРИДНИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНІ ГЕПАТИТУ

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТКАНИН ПАРОДОНТА ЩУРІВ З ЛІПОПОЛІСАХАРИДНИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНІ ГЕПАТИТУ – Показано, що при моделюванні пародонтиту ендотоксинном грамнегативної мікрофлори ліпополісахаридом у тканинах пародонта щурів виникають запально-дистрофічні зміни, що значно посилюються при розвитку пародонтиту на тлі супутнього гепатиту. При використанні з метою корекції високоселективного інгібітора iNOS 1400W і коферменту тетрагідробіоптерину встановлено зниження судинної реакції та часткове зменшення дистрофічних змін. Застосування при пародонтиті на фоні гепатиту неселективного інгібітора NO синтази N-нітро-L-аргініну не впливало суттєво на морфологічну структуру тканин пародонта щурів.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА КРЫС С ЛИПОПОЛИСАХАРИДНЫМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ ГЕПАТИТА – Показано, что при моделировании пародонтита эндотоксином грамотрицательной микрофлоры липополисахаридом в тканях пародонта крыс возникают воспалительно-дистрофические изменения, которые значительно усиливаются при развитии пародонтита на фоне сопутствующего гепатита. При использовании с целью коррекции высокоселективного ингибитора iNOS 1400W и кофермента тетрагидробіоптерина установлено уменьшение сосудистой реакции и частичное уменьшение дистрофических изменений. Применение при пародонтите на фоне гепатита неселективного ингибитора NO синтазы N-нітро-L-аргініна не влияло существенно на морфологическую структуру тканей пародонта крыс.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF PARODONTIUM TISSUES IN RATS WITH LIPOPOLISACCHARIDE PARODONTITIS ON THE HEPATITIS BACKGROUND – It is presented that the inflammatory and degenerative changes are developed in parodontium tissues of rats with parodontitis induced by the endotoxin of gram-negative microflora lipopolisaccharide. Morphological changes are markedly enhanced in the development of parodontitis on the background of concomitant hepatitis. Highly selective iNOS inhibitor 1400W and coenzyme tetrahydrobiopterine partially reduced the vascular response and degenerative changes. Non-selective NO synthase inhibitor N-nitro-L-arginine did not affect significantly the morphological structure of parodontium tissues of rats with parodontitis on the hepatitis background.

Ключові слова: пародонтит, гепатит, морфологічні зміни.

Ключевые слова: пародонтит, гепатит, морфологические изменения.

Key words: parodontitis, hepatitis, morphological changes.

ВСТУП Запальні захворювання тканин пародонта є однією з найважливіших проблем сучасної стоматології. За даними епідеміологічних досліджень, у різних країнах світу від 50 до 90 % населення страждає від гінгівіту чи пародонтиту [1, 2]. Основним етіологічним фактором запальних процесів у пародонті є грамнегативні мікроорганізми, стінка яких містить ліпополісахарид (ЛПС), що здатний стимулювати вироблення прозапальних факторів (цитокінів), які, у свою чергу, виражено активують індукцибельну форму NO синтази (iNOS), в результаті чого утворюється надмірна кількість оксиду азоту [3, 4]. Тому нітрооксидативний стрес є важливою ланкою у патогенезі розвитку пародонтиту [5, 6].

Доведено взаємозв'язки між захворюваннями пародонта і хворобами печінки [7, 8]. Було також продемонстровано роль порушень обміну оксиду азоту в патогенезі гострих та хронічних гепатитів [9].

Проблема морфогенезу пародонтиту залишається на сьогодні невирішеною. В клінічних умовах неможливо отримати фрагменти тканин пародонта для дослідження на різних стадіях захворювання. Відсутні дані про морфологічні зміни у тканинах пародонта, що розвивається на фоні супутньої патології печінки.

Метою даної роботи було дослідити морфогенез тканин пародонта при відтворенні хронічного пародонтиту на тлі гепатиту і вивчити можливість корекції морфологічних змін за допомогою модуляторів синтази оксиду азоту.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експериментальні дослідження проведено на 48 статевозрілих щурах-самцях відповідно до науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин і роботи з ними та положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей. Усіх тварин поділили на 6 груп: перша – контроль (інтактні щури); друга – щури з пародонтитом. У тварин цієї групи викликали генералізований пародонтит шляхом введення в тканини ясен ЛПС Е. Соі протягом 2-х тижнів через день по 40 мкл (1 мг/мл) [10]; третя – щури з пародонтитом на фоні гепатиту. Гепатит викликали шляхом внутрішньочеревного введення алілового спирту (АС) у дозі 10 мг/кг протягом 2-х тижнів через день. Починаючи з 15 доби експерименту щурам вводили в тканини ясен ЛПС як описано вище; четверта – щури з пародонтитом на тлі гепатиту, яким, починаючи з 15 доби експерименту, паралельно з ЛПС, щоденно протягом 14 діб вводили внутрішньочеревно неселективний інгібітор NO синтази N-нітро-L-аргінін (L-NNA) (“Sigma-Aldrich”, США) у дозі 50 мг/кг [11]; п'ята – щури з пародонтитом на фоні гепатиту, яким, починаючи з 15 доби експерименту, паралельно з ЛПС, щоденно протягом 14 діб вводили внутрішньочеревно високоселективний інгібітор індукцибельної NO синтази N-(3-(Амінометил)бензил)ацетамідин (1400W) у дозі 1,5 мг/кг (“Sigma-Aldrich”, США) [12]; шоста щури з пародонтитом на тлі гепатиту, яким, починаючи з 15 доби експерименту, паралельно з ЛПС, щоденно внутрішньочеревно протягом 2-х тижнів вводили кофермент NO синтази тетрагідробіоптерин у дозі 20 мкг/кг.

Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом на 30 добу експерименту. Видаляли фрагмент верхньої щелепи, фіксували в 10 % нейтральному формаліні, проводили декальцинацію, готували гістологічні препарати за загальноприйнятою методикою. Просочування препаратів парафіном здійснювали при температурі 56° протягом 2 год. Далі проводили заливку матеріалу в парафінові блоки. Залитий у блоки матеріал фіксували і робили

гістологічні зрізи на санному мікротомі МС-1. Зрізи товщиною 5–7 мкм фарбували гематоксилином і еозином та досліджували методом світлової мікроскопії на світловому мікроскопі "Olimpus", обладнаному системою відеоаналізу зображень.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При гістологічному дослідженні структур пародонта у контрольних тварин виявлено, що вони представлені компонентами цементу, періодонта, стінкою зубної альвеоли та яснами (рис. 1). У досліджуваних мікропрепаратах періодонт сформований щільною волокнистою тканиною у вигляді товстих колагенових пучків, які мають хвилеподібний хід. Одним кінцем вони вплітаються у цемент, а іншим – в альвеолярний відросток. Порожнини між зв'язками вповнені неоформленою сполучною тканиною.



Рис. 1. Структура тканин пародонта контрольної тварини. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$.

Клітинними компонентами періодонта є фібробласти, чисельність яких у контрольній групі тварин є помірною. Остеобласти в невеликій кількості розташовані на поверхні альвеолярного відростка, формують безперервний шар і виробляють остеоїд, що мінералізується. Цементобласти зосереджені в основному близько краю періодонта, зверненого до кореня зуба, формують цемент, який також поступово мінералізується.

У лакунах і на поверхні кістки й кореня зуба виявляють поодинокі остеобласти та одонтокласти. В сполучній тканині періодонта визначають невелику кількість макрофагів та тканинних базофілів. Також спостерігають шар епітеліальних клітин, що оточують корінь зуба. Структура їх звичайна.

На рисунку 2 показано гістологічну структуру тканин пародонта дослідної групи тварин із пародонти-



Рис. 2. Структура тканин пародонта у щурів з ліпополісахаридним пародонтитом. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$.

том, викликаним дією ліпополісахариду. Виявлено, що періодонт представлений сформованою щільною волокнистою тканиною у вигляді товстих колагенових пучків. Хвилеподібний хід волокон порушувався за рахунок розвитку мукоїдного набряку. Проте колагенові волокна були щільно прикріплені до цементу та альвеолярного відростка. Частина їх пов'язана зі стінкою кровоносних судин, а скупчення міститься в пришийковій та навколоверхівковій ділянках. Довкола верхівки кореня спостерігають формування щільної сітки волокон із вираженими ознаками мукоїдного набряку. Порожнини між зв'язками вповнені неоформленою сполучною тканиною, площа якої різко збільшена за рахунок розширення та повнокров'я судин.

Клітини сполучної тканини періодонта представлені фібробластами, тканинними базофілами, плазмодцитами, остеобластами та остеокластами. На тлі розвитку запальної реакції, зумовленої дією мукополісахаридів, спостерігають збільшення кількості макрофагів та тканинних базофілів. Виявляють також вогнищеві скупчення епітеліальних клітин – залишків епітелію зубної емалі та накопичення цементиклів, що візуалізуються навколо шару цементу.

При моделюванні ліпополісахаридного пародонтиту на тлі гепатиту встановлено, що зубоясенні волокна зазнавали виражених змін (рис. 3). Частина волокон, що огинають ясенну кишеню в поверхневому напрямку, втрачають свою горизонтальну орієнтованість, їх структура візуально ставала розмитою, нечіткою. Зубноперіостальні волокна все ще залишаються сформованими у щільні пучки, проте напрям цих волокон, їх структура стають стергими.

Хвилеподібний хід волокон порушується за рахунок розвитку мукоїдного набряку. Лише окремі колагенові волокна залишаються щільно прикріплені до цементу та альвеолярного відростка. Частина їх, що пов'язана зі стінкою кровоносних судин, розволокнюється, формуючи набряк. Довкола верхівки ко-



Рис. 3. Структура тканин пародонта у щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні супутнього гепатиту. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$.

рення у сітці колагенових волокон мав місце виражений мукоїдний набряк, що місцями переходив у фібриноїдний. Порожнини між зв'язками виповнювались неоформленою сполучною тканиною, площа якої продовжувала збільшуватись за рахунок розширення та повнокров'я судин, формуючи периваскулярний набряк. Такі дистрофічні зміни потенціують клітинну реакцію стромы, що проявляється у збільшенні кількості фібробластів, макрофагів та тканинних базофілів. Поряд із цим, спостерігають появу лейкоцитів. Мають місце вогнищеві скупчення епітеліальних клітин – залишків епітелію зубного емалевого органа, та накопичення цементиклів, що візуалізуються навколо шару цементу.

На рисунку 4 показано сагітальний зріз кістки нижньої щелепи тварини зі змодельованим пародонтитом на тлі гепатиту, в яку з метою корекції вводили неселективний інгібітор NO синтази N-нітро-L-аргінін. Морфологічна картина у тварин цієї групи практично не відрізнялася від такої у щурів з пародонтитом на фоні гепатиту, яким корекцію не проводили.

На поперечному зрізі пародонта щурів з ліпополісахаридним пародонтитом, яким з метою корекції вводили високоселективний інгібітор NO синтази 1400W, виявлено, що одні волокна мають радіальний напрям, а інші – тангенціальний, складаються із фібрил сполучної тканини й у своєму складі представлені ретикулярними та еластичними волокнами (рис. 5).

Хвилеподібний хід колагенових волокон частково відновлюється, особливо в ділянці цементу. Проте у ділянці стінок зубних альвеол в колагенових волокнах все ще має місце виражений мукоїдний набряк. Порожнини між зв'язками виповнюються неоформленою сполучною тканиною, площа якої залишається збільшеною за рахунок розширення та повнокров'я дрібних судин, що відображається у повнокров'ї капілярів та незначному периваскулярному набряку. Такі дистрофічні зміни супроводжуються клітинною реакцією стромы, що проявляється у збільшенні кількості фібробластів, макрофагів та тканинних базофілів. Поряд із цим, виявляється помірна кількість лейкоцитів. Мають місце вогнищеві скупчення епітеліальних клітин



Рис. 4. Структура тканин пародонта у щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні супутнього гепатиту при застосуванні з метою корекції N-нітро-L-аргініну. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$.

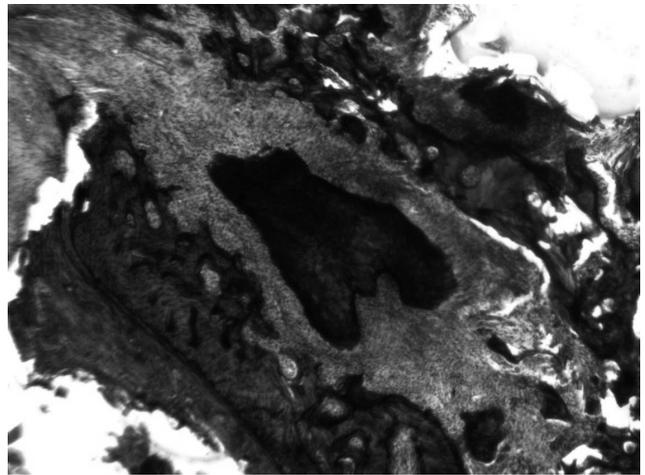


Рис. 5. Структура тканин пародонта у щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні супутнього гепатиту при застосуванні з метою корекції 1400W. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$.

– залишків епітелію зубного емалевого органа та накопичення цементиклів, що візуалізуються навколо шару цементу.

При гістологічному дослідженні тканин пародонта щурів зі змодельованим пародонтитом та корекцією коферментом NO синтази тетрагідробіоптерином встановлено, що косі та зубоальвеолярні волокна складають основну масу фібрил пародонта (рис. 6). Вони направляються не перериваючись від цементу зуба

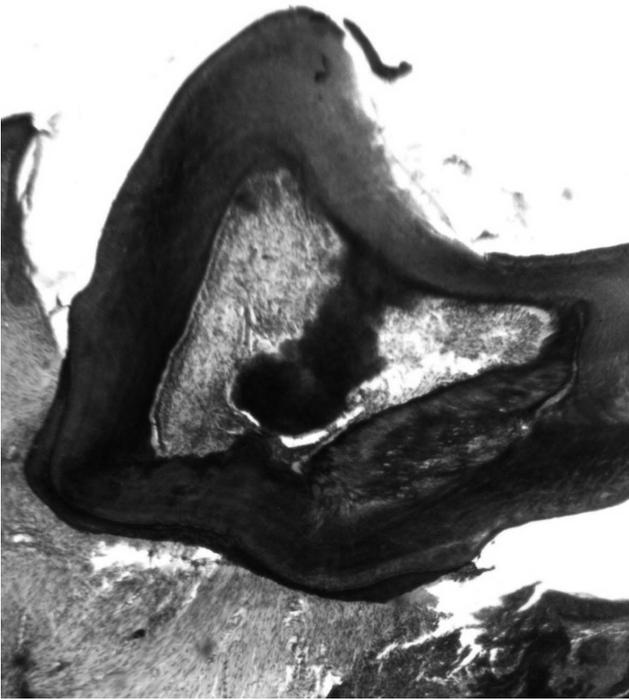


Рис. 6. Структура тканин пародонта у щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні супутнього гепатиту при застосуванні з метою корекції тетрагідробіоптерину. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$.

косо вгору до кістки альвеоли. Волокна влітаються у кісткову частину альвеоли та в речовину цементу.

Спостерігають також частково відновлену структуру верхівкових волокон від кореня зуба до дна альвеоли. Хвилеподібний хід волокон частково відновлюється, проте мають місце ознаки мукоїдного набряку. Навколо верхівки кореня у сітці колагенових волокон мукоїдний набряк дещо зменшується. У пухкій сполучній тканині, що візуалізується між зв'язками, все ще спостерігають повнокровні капіляри, проте ці явища є вогнищевими. Про затихання запального процесу свідчить зниження клітинної реакції та зменшення периваскулярного набряку. Кількість фібробластів дещо збільшується, проте зменшується кількість тканинних базофілів та макрофагів. Шар епітеліоцитів залишається збереженим.

ВИСНОВКИ 1. При відтворенні пародонтиту ліпополісахаридом у тканинах пародонта виникають запально-дистрофічні зміни. Сполучна тканина пародонта характеризується розвитком білкової судинно-стромальної дистрофії. При розвитку пародонтиту на фоні супутнього гепатиту запальні й дистрофічні зміни в тканинах пародонта посилюються.

2. При використанні з метою корекції пародонтиту на тлі гепатиту високоселективного інгібітора NO синтази 1400W і коферменту тетрагідробіоптерину встановлено зменшення судинної реакції та часткове зменшення дистрофічних змін.

3. Застосування при пародонтиті на фоні гепатиту неселективного інгібітора NO синтази N-нітро-L-аргініну не впливало суттєво на морфологічну структуру тканин пародонта щурів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Clinical review: Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis / L. Nibali, N. Tatarakis, I. Needleman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98, № 3. – P. 913–920.
2. Taba M. Jr. Periodontal disease: a genetic perspective / M. Jr. Taba, S. L. Souza, V. C. Mariguela // *Braz. Oral. Res.* – 2012. – 26 (suppl 1). – P. 32–38.
3. Ramberg P. Bacterial colonization during de novo plaque formation / P. Ramberg, S. Sekino, N. G. Uzel // *J. Clin. Periodontol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 990–995.
4. Цепов Л. М. Факторы агрессии и факторы защиты в патологии пародонта воспалительного характера / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, Е. А. Михеева // *Пародонтология.* – 2004. – № 1(30). – С. 3–7.
5. Чайковська І. В. Роль порушень метаболізму оксиду азоту в патогенезі генералізованого пародонтиту / І. В. Чайковська // *Арх. клін. експерим. мед.* – 2008. – Т. 17, № 2. – С. 226–228.
6. Lipid A-associated proteins from *Porphyromonas gingivalis* stimulate release of nitric oxide by inducing expression of inducible nitric oxide synthase / E. Y. Choi, Y. M. Hwang, J. Y. Lee [et al.] // *J. Periodontol. Res.* – 2007. – Vol. 42, N 4. – P. 350–360.
7. Stage of hepatocellular carcinoma is associated with periodontitis / N. Tamaki, A. Takaki, T. Tomofuji [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2011. – Vol. 38, N 11. – P. 1015–1020.
8. Relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults / M. Furuta, D. Ekuni, T. Yamamoto [et al.] // *Acta Odontol. Scand.* – 2010. – Vol. 68, N 1. – P. 27–33.
9. Yaroshenko T. Role of nitric oxide in chemically induced hepatotoxicity / T. Yaroshenko, M. Korda // *Ann. Univers. Mariae Curie-Sklodowska.* – 2006. – Vol. 19, N 3. – P. 143–146.
10. Моисеева Е. Г. Метаболический гомеостаз и иммунная реактивность организма в динамике воспаления в тканях пародонта (экспериментальное исследование) : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук : спец. 14.00.16 "Патологическая физиология" / Е. Г. Моисеева. – М., 2008. – 45 с.
11. Ермак Е. Ю. Исследование морфологической картины пульпы зубов и периодонта при применении донора оксида азота и блокатора NO-синтазы при эмоциональном стрессе / Е. Ю. Ермак, В. Н. Олесова, В. В. Париллов // *Сибир. мед. журн.* – 2012. – Т. 27, № 1. – С. 146–150.
12. Корда М. М. Вплив інгібітора індукційної синтази оксиду азоту N-(3-(Амінометил)бензил)ацетамідину на гепатотоксичність алілового спирту / М. М. Корда, Т. Я. Ярошенко // *Мед. хім.* – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 114–116.

Отримано 21.10.13

УДК 616.329:616.16:57.012.4:616.147-008.341.1:612.08

©В. Ю. Єршов, О. Б. Кобзар, Н. Ю. Радомська

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СТРАВОХОДУ В УМОВАХ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СТРАВОХОДУ В УМОВАХ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ – У статті наведено результати електронно-мікроскопічного дослідження гемомікроциркуляторного русла стравоходу при позапечінковій та внутрішньопечінковій формах портальної гіпертензії в експерименті. Встановлено, що при наведених формах портальної гіпертензії в експерименті спостерігаються суттєві зміни в елементах гемомікроциркуляторного русла, особливо посткапілярної та венулярної його ділянок, що свідчать про виснаження механізмів компенсації. У випадку позапечінкової форми портальної гіпертензії наявні передапоптотні зміни ендотеліоцитів, проте спостерігається більша різноманітність клітинної активності, що загалом може свідчити про краще вираження механізмів компенсації.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПИЩЕВОДА В УСЛОВИЯХ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ – В статье наведены результаты электронно-микроскопического исследования гемомікроциркуляторного русла пищевода при внепеченочной и внутрпеченочной формах портальной гипертензии в эксперименте. Установлено, что при приведенных формах портальной гипертензии в эксперименте наблюдаются существенные изменения в элементах гемомікроциркуляторного русла, особенно посткапиллярного и венулярного его участков, свидетельствуют об истощении механизмов компенсации. В случае внепеченочной формы портальной гипертензии имеются предапоптотные изменения эндотелиоцитов, однако наблюдается большое разнообразие клеточной активности, что в целом может свидетельствовать о лучшем выражения механизмов компенсации.

ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF HEMOMICROCIRCULATORY BED OF ESOPHAGUS IN EXPERIMENTAL PORTAL HYPERTENSION – Electron microscopical study of hemomicrocirculatory bed of esophagus in intrahepatic and extrahepatic forms of experimental portal hypertension were explored. Hemomicrocirculatory bed is changed, more expressed changes were revealed in postcapillar and venular parts of it, that may be called by exhaustion of compensive mechanisms. In extrahepatic portal hypertension pre-apoptose changes of endotheliocytes are present, but cellular activity is more variable, that may be called by better compensation mechanism.

Ключові слова: портальна гіпертензія, стравохід, кровоносні судини, гемомікроциркуляторне русло, електронна мікроскопія.

Ключевые слова: портальная гипертензия, пищевод, кровеносные сосуды, гемомікроциркуляторное русло, электронная микроскопия.

Key words: portal hypertension, esophagus, blood vessels, hemomicrocirculatory bed, electronic microscopy.

ВСТУП За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (1999), частота гострих і хронічних захворювань печінки залишається на досить високому рівні [3]. Від 10 до 30 % цих захворювань призводять до розвитку синдрому портальної гіпертензії. Езофагопатія, що розвивається при синдромі портальної гіпертензії, спричиняє у 10–40 % шлунково-кишкові кровотечі з варикозно розширених вен підслизової основи стравоходу [2]. Таким чином, езофагопатія та

кровотечі, пов'язані з нею, є найзагрозливішими ускладненнями синдрому портальної гіпертензії. Із цього випливає актуальність проведення експериментального дослідження з моделюванням портальної гіпертензії та подальшим вивченням морфології організму-мішені на всіх рівнях від макроскопічного до ультраструктурного. Особливий інтерес являє морфологія внутрішньоорганичних судин стравоходу, як найбільш клінічно значущого органа-мішені.

Метою дослідження стало дослідити зміни гемомікроциркуляторного русла стравоходу при внутрішньопечінковій та позапечінковій формах портальної гіпертензії в експерименті.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Роботу виконано на 25 піддослідних тваринах – свинях-самках породи українська біла віком від 2-х до 3-х місяців (середній вік – 58 ± 13 днів) масою від 20 до 24 кг (середня маса – $22,3 \pm 2,3$ кг). Експериментальних тварин поділили на 2 групи, перша група була контрольною (5 тварин). В першій експериментальній групі (10 тварин) моделювали внутрішньопечінкову форму портальної гіпертензії шляхом постнекротичного цирозу печінки через однократне введення чотирихлористого вуглецю, 50 % розчин у оливковій олії, внутрішньоочеревинно в дозі 0,3 мг/кг. Протягом 14 днів у тварин розвивався цироз печінки, що слугував причиною внутрішньопечінкової форми портальної гіпертензії. У другій експериментальній групі (10 тварин) моделювали розвиток позапечінкової форми портальної гіпертензії шляхом дозованого звуження з наступною оклюзією ворітної вени, що досягалося лігатурним способом і двоповерховою перев'язкою ворітної вени. Виміряли венний тиск у портальній системі флєботонометром Вальдмана. У контрольній групі виконували лапаротомію із краніосерединного доступу, ревізію органів черевної порожнини, після чого рану ушивали пошарово наглухо. Експеримент тривав 30 днів, після чого тварин виводили з нього шляхом евтаназії. Умови утримання та операційних втручань на тваринах повністю відповідали вимогам, встановленим І Національним конгресом з біоетики (м. Київ, 2000), Гельсінської декларацією (2000), Основам законодавства України про охорону здоров'я (1992). Забраний на 30-й день матеріал фіксували та досліджували за допомогою електронної мікроскопії у трансмісійному електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При моделюванні внутрішньопечінкової форми портальної гіпертензії у прекапілярному відділі гемомікроциркуляторного русла виявляли такі ультраструктурні зміни: цитоплазма ендотеліоцитів досить електронно-щільна, зокрема нерівномірна, у цитоплазмі розрізняються каналці ендоплазматичної сітки, вони не гіпертрофовані, як правило, не змінені. У клітинах, порівняно з більш ущільненою цитоплазмою, наявні

множинні мітохондрії, але без ознак гіпертрофії та ущільнення. У перичитах прекапілярного русла спостерігали більшу електронну щільність цитоплазми, в якій наявні множинні лізосоми та фагосоми, що може свідчити про початкові процеси аутолізу. Ядра перичитів підвищеної електронної щільності, з переважаючим гетерохроматином (рис. 1).

У посткапілярному руслі наявні ознаки рухомості люмінальної поверхні ендотеліоцитів: велика кількість фрагментованих у просвіт судини мікровиростів, гіпертрофія мітохондрій, з великою кількістю мікропіноцитозних виростів та облямівкою. У мікровиростів, гіпертрофія мітохондрій, з великою кількістю мікропіноцитозних виростів та облямівкою. У посткапілярах та венулах активність мітохондрій значно підвищена, наявна гіпертрофія, подекуди спостерігається лізис матриксу. Базальна мембрана розшарована, подекуди фрагментована. Подекуди зустрічаються зміни ендотеліоцитів за "темним" типом. Клітинна реакція з боку гладеньких міоцитів виражена слабо (рис. 2).

При дослідженні елементів гемомікроциркуляторного русла стравоходу тварин, на яких була модельована позапечінкова форма портальної гіпертензії, у прекапілярах спостерігалися такі зміни: реакція з боку ендотеліоцитів виражена більшою мірою, хоча їх цитоплазма помірної електронної щільності, ядра досить щільні, переважає гетерохроматин, спостерігається пікноморфність ядер, люмінальна поверхня ендотеліоцитів містить виражені мікровирости, подекуди фрагментовані в просвіт судини, у цитоплазмі ендотеліоцитів простежується варіабельна кількість мікропіноцитозних пухирців. Канальні ендоплазматичної сітки виражені добре, подекуди наявна гіпертрофія їх. В ендотеліоцитах капілярів спостерігаються нерівномірні, в основному збільшені мікровирости. Наявні множинні мікропіноцитозні пухирці. Цитоплазма ендотеліоцитів електронно-ущільнена, подекуди такою мірою, що важко розрізнити органели. Ядра ендотеліоцитів поліморфні, містять багато інвагінацій, у них переважає гетерохроматин з ознаками маргінації. Перичити, що оточують капіляр, електронно-ущільнені незначною мірою (рис. 3).

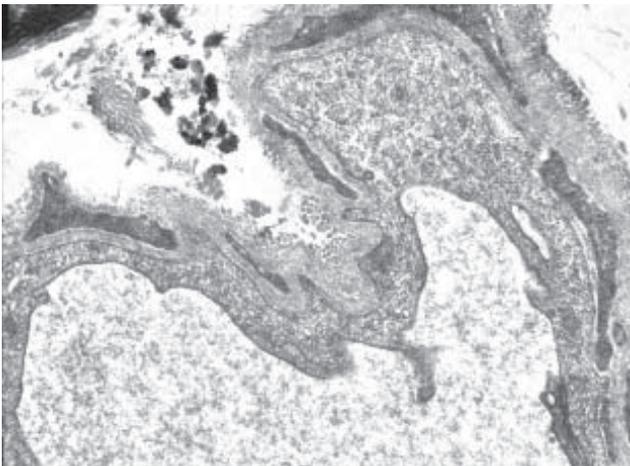


Рис. 1. Підслизова основа кардіального відділу стравоходу. Прекапіляр. Внутрішньопечінкова форма портальної гіпертензії. $\times 12\ 000$.

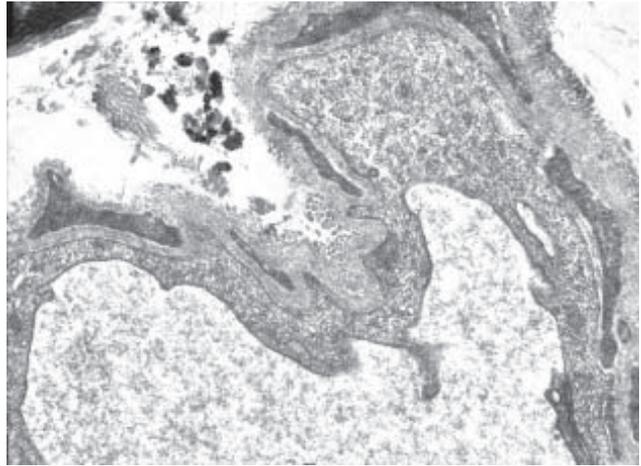


Рис. 2. Підслизова основа кардіального відділу стравоходу. Капіляр. Внутрішньопечінкова форма портальної гіпертензії. $\times 14\ 000$.

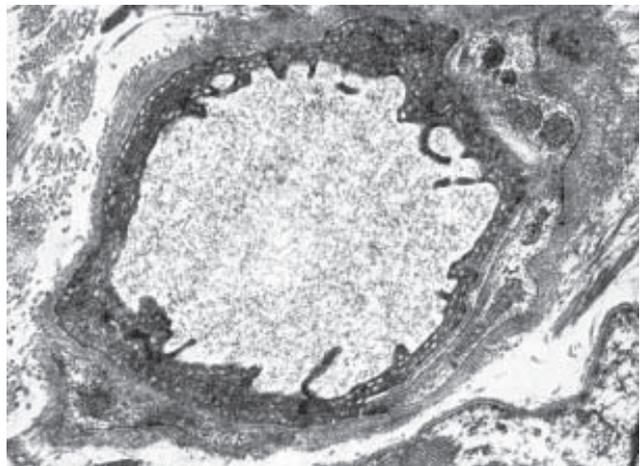


Рис. 3. Підслизова основа кардіального відділу стравоходу. Прекапіляр. Позапечінкова форма портальної гіпертензії. $\times 15\ 000$.

У посткапілярах за ознак вираження змін ендотелію за "темним" типом звертає на себе увагу реакція перичитів та гладеньких міоцитів, що оточують елементи гемомікроциркуляторного русла. Базальна мембрана розширена, подекуди розпушена, в інтерстиції наявна велика кількість колагенових волокон. Перичити, що оточують посткапіляри, електронно-ущільнені. Гладенькі міоцити навколо посткапілярів та венул мають ядро підвищеної електронної щільності. Загалом, зміни ендотеліоцитів за "темним" типом виражені більше, ніж у зразках, взятих від тварин із модельованою внутрішньопечінковою формою портальної гіпертензії (рис. 4).

ВИСНОВКИ Проведене дослідження показує, що при портальній гіпертензії в експерименті більших змін зазнають посткапілярна та венулярна ділянки гемомікроциркуляторного русла. Це виражається у підвищенні функціональної активності ендотеліоцитів, виснаженні їх активності та можливих передапоптозних змінах. Також у посткапілярній та венулярній ділянках гемомікроциркуляторного русла виражені більші зміни

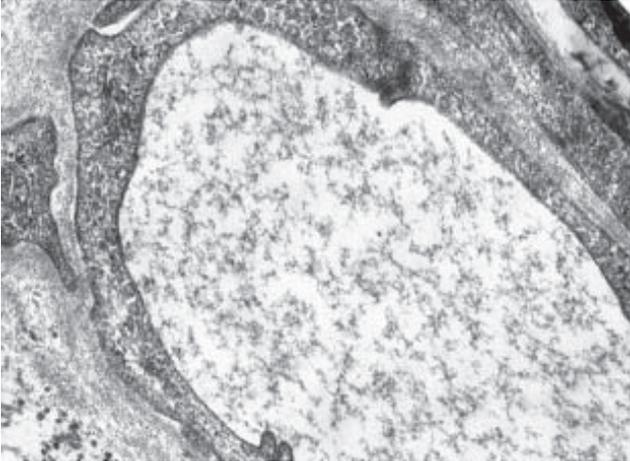


Рис. 4. М'язова оболонка кардіального відділу стравоходу. Капіляр. Позапечінкова форма портальної гіпертензії. $\times 18\ 000$.

базальної мембрани, а також елементів, що оточують мікроциркуляторне русло, – гладком'язових клітин та перицитів. При порівнянні ступеня тяжкості змін мікроциркуляторного русла при внутрішньопечінковій та позапечінковій формах портальної гіпертензії можна стверджувати, що зміни при позапечінковій формі виражені більшою мірою, але і більш варіабельні, що

може свідчити про кращий розвиток механізмів компенсації.

Перспективи подальших досліджень Отримані дані вказують на необхідність поглиблення досліджень – морфометричних характеристик внутрішньоорганних судин на рівні світлової мікроскопії та електронно-мікроскопічному, дослідження змін нервових елементів та нервово-судинних взаємовідношень, а також дослідження морфології органа у різні терміни після моделювання портальної гіпертензії, а також при корекції портальної гіпертензії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кульчицкий К. И. Кровоснабжение органов пищеварительного тракта / К. И. Кульчицкий, И. И. Бобрик. – Киев, 1970. – 270 с.
2. Пациора М. Д. Хирургия портальной гипертензии / М. Д. Пациора. – Ташкент : Медицина. – 1984. – 320 с.
3. Abralde J. G. Animal model of portal hypertension / J. G. Abralde, M. Pasarin, J. C. Garcia-Pagan // World Journal of Gastroenterology. – 2006. – Vol. 12, № 41. – P. 6577–6584.
4. Is portal hypertension due to liver cirrhosis a major factor in the development of portal hypertensive gastropathy? / Y. Bayraktar, F. Balkanci, B. Uzunalimoglu [et al.] // American Journal of Gastroenterology. – 1996. – Vol. 91. – P. 554–558.
5. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension / M. Hennenberg, J. Trebicka, T. Sauerbruch, J. Heller // Gut. – 2008. – Vol. 57, № 9. – P. 1300–1314.

Отримано 20.09.13

УДК 611.136-007.271-02:611.81]-092.9

©І. Є. Герасимюк, Ю. М. Гавришук

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

ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТЕНОЗУ КАУДАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ЧЕРЕВНОЇ АОРТИ НА СТАН КРОВОНОСНОГО РУСЛА ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ЩУРИВ

ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТЕНОЗУ КАУДАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ЧЕРЕВНОЇ АОРТИ НА СТАН КРОВОНОСНОГО РУСЛА ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ЩУРИВ – В експерименті на щурах з моделюванням стенозу аорти, безпосередньо після її часткової оклюзії, в ранні терміни у дрібних артеріях головного мозку виявлено судинні реакції констрикторного типу з одночасним повнокров'ям артерій середнього калібру та вен. У віддалені терміни відбувається стабілізація гемодинаміки за рахунок розвитку аорто-артеріального колатерального кровообігу. Однак гіпоксія і плазматичне просякання тканин, що мають місце на ранніх стадіях експериментального спостереження, стимулюють проліферацію сполучної тканини, що в подальшому може впливати на порушення функції центральної нервової системи.

ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТЕНОЗА КАУДАЛЬНОГО ОТДЕЛА БРЮШНОЙ АОРТЫ НА СОСТОЯНИЕ КРОВОНОСНОГО РУСЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС – В эксперименте на крысах с моделированием стеноза аорты, непосредственно после ее частичной оклюзии, в ранние терміни в мелких артериях головного мозга выявлено сосудистые реакции констрикторного типа с одновременным полнокровием артерий среднего калибра и вен. В отдаленные сроки происходит стабилизация гемодинамики за счет развития аорто-артериального коллатерального кровообращения. Однако гипоксия и плазматическое просачивание тканей, которые имеют место на ранних стадиях наблюдения, стимулируют пролиферацию соединительной ткани, что в дальнейшем может иметь влияние на нарушение функции центральной нервной системы.

INFLUENCE OF EXPERIMENTAL STENOSIS CAUDAL PART OF THE ABDOMINAL AORTA ON THE STATE OF BLOODSTREAM BRAIN IN RATS – In the experiment on rats with aortic stenosis modeling directly after partial occlusion, in early stages in small arteries of the brain revealed vascular reactions narrowed type with plethora medium caliber arteries and veins. In later periods there is a stabilization of hemodynamics through the development of coronary arterial collateral circulation. However, hypoxia and plasma permeation of tissues that occur in the early stages of experimental observation stimulate proliferation of connective tissue later can have an influence on the dysfunction of the central nervous system.

Ключові слова: аорта, стеноз, спазм, кровотеча, мозок, набряк.

Ключевые слова: аорта, стеноз, спазм, кровотечение, мозг, отек.

Key words: aorta, stenosis, spasm, blood flow, edema, brain.

ВСТУП Ураження термінального відділу аорти належать до найпоширеніших захворювань артерій [1, 2]. У 86–90 % випадків причиною її оклюзії буває атеросклероз. У 20–70 % ці ураження призводять до тяжкої ішемії, зокрема тазових органів і нижніх кінцівок, що потребує серйозної хірургічної корекції [3, 4]. Епідеміологічні дослідження у різних країнах показують, що потреба в реконструктивних операціях на інфраренальному відділі аорти варіює від 35 до 90 операцій на 100 тис. населення за рік [5, 6].

Разом з тим, відомо, що оклюзія аортостегнового сегмента, зменшуючи об'єм васкуляризації нижніх кінцівок, водночас сприяє збільшенню гемодинамічного навантаження на серцевий м'яз, що зумовлює зростання питомої ваги пацієнтів з гіперкінетичним

типом центральної гемодинаміки. Виконання ж реконструктивних втручань на магістральних судинах супроводжується відновленням кровотоку по них і в результаті виникає зрив адаптації, яка встановилася в період роботи міокарда за умов попереднього порушеного периферичного кровообігу, що й призводить до зміни типу центральної гемодинаміки [7], тим більше, якщо ситуація буває ускладнена іншими супутніми захворюваннями [8–10]. Саме тому смертність у післяопераційному періоді важко пояснити лише поширеністю атеросклеротичного процесу чи операційною травмою. В основі високих показників летальності, найімовірніше, лежить політропне ураження тканин різних анатомічних структур із розвитком поліорганної дисфункції, що потребують проведення інтенсивних коригувальних заходів, починаючи їх застосування ще з доопераційної підготовки [11, 12]. Тому вивчення кровоносних русел різних органів і їх ремоделювання як при оклюзійних ураженнях аорти, так і при відновленні її прохідності, продовжують залишатися актуальними питаннями морфологічної науки і практичної хірургії.

Метою дослідження стало встановити особливості динаміки морфофункціональної перебудови кровоносних судин головного мозку при експериментальному стенозі нижнього відділу черевної аорти.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти виконано на 36 білих статевозрілих щурах, з яких 6 склали контрольну групу, іншим 30 тваринам під кетаміновим знеболюванням здійснювали звуження черевного відділу аорти безпосередньо над її біфуркацією на 2/3 діаметра за оригінальним способом [13]. З експерименту тварин виводили шляхом внутрішньоплеврального введення великих доз концентрованого тіопенталу натрію. Всі експериментальні дослідження проводили з дотриманням Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин.

Для гістологічного дослідження забирали шматочки тканини із різних відділів головного мозку через 1; 3; 7; 14 і 28 діб від початку експерименту, фіксували їх в 10 % розчині нейтрального формаліну, рідині Карнуа і в 96° спирті. Парафінові зрізи товщиною 5–8 мкм фарбували гематоксилином і еозином, резорцин-фуксином за Вейгертом, а також за ван Гізон.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ За результатами проведеного дослідження було встановлено, що звуження черевного відділу аорти призводить до значних змін внутрішньоорганного кровотоку в судинах головного мозку. Зокрема, на 1-шу добу експерименту ці зміни проявлялися вираженим артеріальним і відносно помірним венозним повнокров'ям в басейнах мозкових гілок внутрішньої сонної і хребцевої артерій (рис. 1). При цьому, якщо артерії більшого калібру були заповнені й нерідко розтягнуті “нафаршированими” в них еритроцитами, то дрібні артерії і артеріоли мали звужений просвіт та

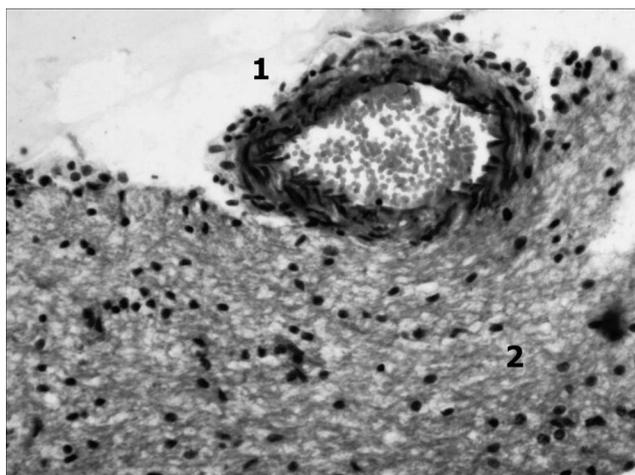


Рис. 1. Гістологічний зріз головного мозку щура через 1 добу після стенозу черевного відділу аорти. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 240$.

Артерія середнього калібру, просвіт якої заповнений еритроцитами – 1, помірний набряк речовини головного мозку з розширенням перичелюлярних просторів – 2.

потовщені стінки за рахунок набряку та підвищення тонузу їх м'язової оболонки. Ядра ендотеліоцитів таких судин внаслідок набухання випиналися в просвіт у вигляді "частоколу". Виявлені судинні зміни свідчили про посилення артеріального притоку в басейнах внутрішніх сонних і хребцевих судин з одночасним зниженням пропускної здатності їх кінцевих гілок. В тканині мозку такі гемодинамічні порушення відображалися перичелюлярним набряком, який супроводжувався дистрофічними змінами у гігантських пірамідальних нейронах. Ядра нейронів кори головного мозку нерідко виглядали зморщеними, ущільненими і гіперхромно забарвленими.

Через 3 дні від початку спостереження виявлені у попередньому терміні спостереження зміни поглиб-

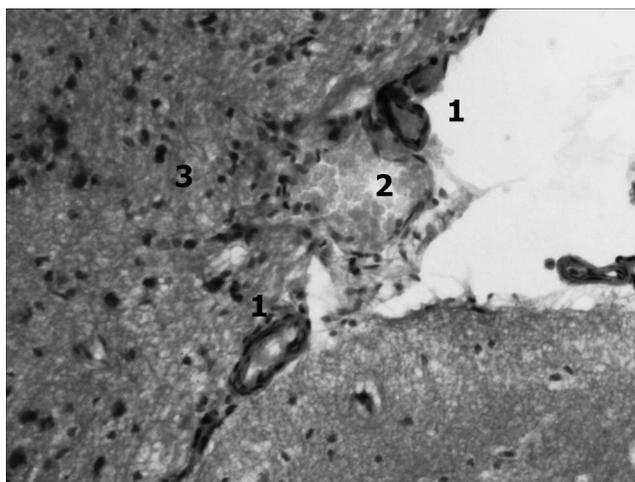


Рис. 2. Гістологічний зріз головного мозку щура через 3 доби після стенозу черевного відділу аорти. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 180$.

Повнокров'я дрібних артерій – 1, виражене повнокров'я вен – 2, перичелюлярний набряк – 3.

лювалися. Повнокров'я виявлялося не тільки в артеріях середнього калібру, але і в дрібних артеріях, артеріолах і у просвіті вен (рис. 2), а також в судинних сплетеннях шлуночків мозку. Підвищувався тонуз вже не тільки дрібних, але й середніх за калібром артерій. В їх потовщених стінках іноді вдавалося виявляти окремі пучки косо- і косопоздовжньо орієнтованих гладком'язових клітин субінтимальної локалізації, які формували так звані "подушки Ебнера" (рис. 3). Наростав перивазальний, перикапілярний та посилювався перичелюлярний набряк із збільшенням відстані між клітинами мозку. Дистрофічні зміни в окремих місцях приводили до некробіозу гігантських пірамідних клітин з утворенням на їх місці вакуолей (рис. 4).

На 7-му добу експериментального спостереження відмічалися процеси оборотного розвитку виявлених у попередні терміни змін. Зменшувалося повнокров'я судин, а з ним знижувався і периваскулярний та перичелюлярний набряк. Однак тонуз судин продовжував залишатися підвищеним, а їх стінки – потовщеними з ознаками гіпертрофії лейомиоцитів (рис. 5).

Оборотний розвиток змін, що виникли у структурній організації тканини головного мозку і в морфофункціональному стані його кровеносного русла протягом експерименту, продовжувався і на 14-ту та 28-му доби спостереження. Однак повного відновлення не відбувалося. Навіть у кінцевій стадії експерименту продовжував зберігатися помірний перичелюлярний і периваскулярний субнабряк. Крім того, можна було частіше, ніж у нормі, й у тварин з попередньою тривалістю експерименту виявити в стінках артерій ряд адаптаційних структур. Крім пучків косо- і косопоздовжньо орієнтованих гладком'язових клітин і подушок Ебнера, до них можна віднести також гладком'язові сфінктери клапанної форми, які виявлялися в устях бокових відгалужень артерій (рис. 6).

Виявлена в процесі експерименту динаміка судинних і тканинних змін свідчить про розвиток безпосе-

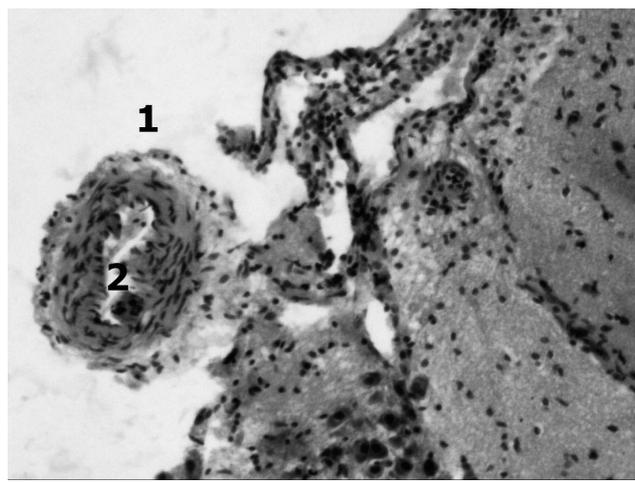


Рис. 3. Гістологічний зріз головного мозку щура через 3 доби після стенозу черевного відділу аорти. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 180$.

Підвищення тонузу з нерівномірним потовщенням стінки артерії середнього калібру – 1, поліпоподібна подушка Ебнера з випинанням субінтимального пучка поздовжньо орієнтованих гладких міоцитів у просвіті артерії – 2.

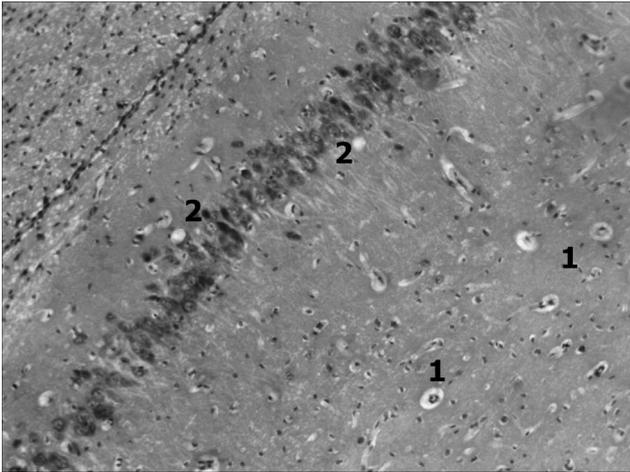


Рис. 4. Гістологічний зріз головного мозку щура через 3 доби після стенозу черевного відділу аорти. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 180.

Перикапілярний набряк – 1, утворення вакуолеподібних пустот на місці некротизованих гігантських пірамідних клітин – 2.

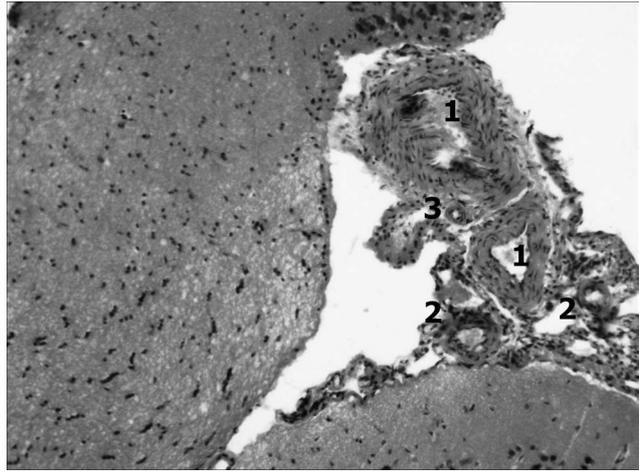


Рис. 5. Гістологічний зріз головного мозку щура через 7 днів після стенозу черевного відділу аорти. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 140.

Помірне артеріальне повнокров'я, підвищення тонусу з потовщенням стінок артерій середнього – 1, дрібного – 2 калібрів й артеріоли – 3.

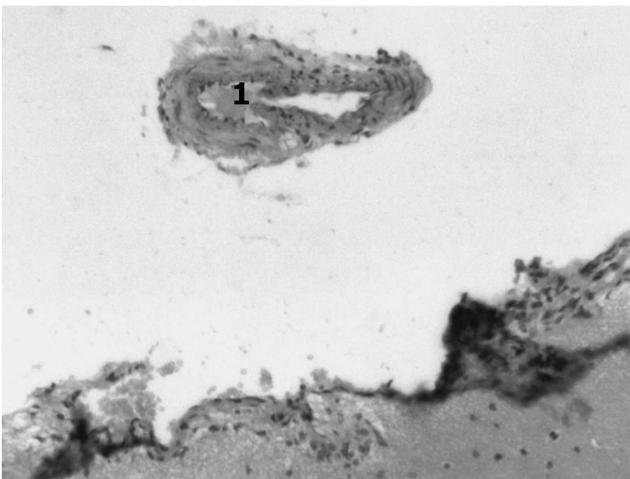


Рис. 6. Гістологічний зріз головного мозку щура через 3 доби після стенозу черевного відділу аорти. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 140.

Сфінктерний утвір в усті бокового відгалуження артерії – 1.

редньо після стенозування черевного відділу аорти відчутних розладів центральної гемодинаміки, які відповідним чином відображаються на органному рівні. Системне підвищення артеріального тиску, яке має місце при цьому, приводить до зниження пропускної здатності судин опору (дрібних артерій і артеріол) як захисної реакції, що попереджає перевантаження гемомікроциркуляторного русла, тобто ураження обмінної ланки [14, 15]. Результатом цього є вихід частини плазми крові за межі судинного русла з розвитком перичелюлярного і периваскулярного набряку з одночасними дистрофічними змінами в нервових клітинах. Подальший оборотний розвиток судинних морфофункціональних реакцій перш за все є наслідком включення колатерального артеріального кровообігу із частковою компенсацією і стабілізацією центральної гемодинаміки. Явища перичелюлярного

і периваскулярного субнабряку, що продовжують зберігатися у віддалений термін експериментального спостереження, можуть бути наслідком впливу циркуляторної гіпоксії та плазматичного просякання стінок судин протягом попередніх термінів спостереження, які, як відомо, є пусковими факторами для проліферації сполучної тканини, що в подальшому також може бути однією із причин функціональних порушень.

ВИСНОВКИ 1. Стенозування нижнього відділу черевної аорти супроводжується вираженими морфофункціональними змінами з боку кровоносного русла головного мозку в щурів.

2. На ранніх стадіях ці зміни проявляються вазоконстрикцією дрібних артерій з одночасним повнокров'ям судин середнього калібру та виходом частини плазми крові за межі судинного русла з розвитком перичелюлярного і периваскулярного набряку та дистрофічними змінами в нервових клітинах.

3. Гіпоксія і плазматичне просякання, що виникають в ранні терміни після стенозування черевної аорти, в подальшому можуть слугувати причиною розвитку склеротичних змін із порушенням функціонального стану центральної нервової системи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Реакции гемодинамики, возникающие в ответ на пережатие аорты. Их клиническое значение при операциях и количественные оценки / Л. А. Бокерия, В. А. Лищук, В. С. Аракелян [и др.] // Сердечнососудистые заболевания // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 72.
2. Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm // P. E. Norman, K. Jamrozik, M. M. Lawrence-Brown [et al.] // BMJ. – 2004. – Nov 27; 329(7477). P. 1259.
3. Результаты хирургического лечения больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в стадии критической ишемии / А. А. Афонин, Г. Г. Сафронов, В. Е. Чубаров [и др.] // Сердечно-сосудистые заболевания // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 134.
4. Шойхет Я. Н. Заболевания сосудов / Я. Н. Шойхет, Н. Г. Хореев, А. В. Кушнаренко. – Барнаул, 2002. – 130 с.

5. Back M. R. Evolving complexity of open aortofemoral reconstruction done for, occlusive disease in the endovascular era / M. R. Back, B. L. Johnson, M. L. Shames // *Ann Vase Surg.* – 2003. – Nov 17(6). – P. 596–603.
6. Current outcome of elective open repair for infrarenal abdominal aortic aneurysm / S. Rinckenbach, O. Hassani, F. Thaveau [et al.] // *Ann Vase Surg.* – 2004. – Nov, 18(6). – P. 704–709.
7. Ковальчук Л. Я. Центральна гемодинаміка та вегетативний гомеостаз у визначенні показів до поперекової симпатектомії при реконструкції аорто-стегнового сегмента / Л. Я. Ковальчук, І. К. Венгер, В. Я. Кадубець // *Шпитальна хірургія.* – 2000. – № 2. – С. 13–16.
8. Ковальчук Л. Я. Хірургічна тактика при багатоповерхових атеросклеротичних ураженнях магістральних артерій нижніх кінцівок / Л. Я. Ковальчук, А. С. Н. Адербех, А. Р. Вайда // *Шпитальна хірургія.* – 2009. – № 4. – С. 22–23.
9. Mydre H. What are the cots of critical limb ischemia / H. Mydre, E. Witso // *J. Critical Ischemia.* – 1995. – № 5. – P. 83–87.
10. Bell P. Surgical treatment of critical ischemia / P. Bell, N. London // *Critical ischemia.* – 1992. – Vol. 2, № 1. – P. 14–23.
11. Венгер І. К. Корекція проявів поліорганної дисфункції у хворих з атеросклеротичним ураженням аорто-клубово-стегового сегмента в умовах хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок / І. К. Венгер, С. Я. Костів, Т. В. Романюк // *Шпитальна хірургія.* – 2009. – № 2. – С. 14–17.
12. Костів О. І. Взаємозв'язок клінічних проявів атеросклеротичного ураження судин нижніх кінцівок із прогностичними чинниками, що впливають на перебіг атеросклеротичного процесу / О. І. Костів, В. М. Мерецький // *Шпитальна хірургія.* – 2010. – № 1. – С. 40–44.
13. Патент на корисну модель 60262 Україна, МПК А 61 М 5/00, G 09 В 23/00. Пристрій для дозованого звуження судин / Герасимюк І. Є., Пилипко І. В., Островська Л. О.; заявник і власник патенту Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – № u201015339 ; завл. 20.12.2010 ; опубл. 10.06.2011, Бюл. № 11.
14. Неймарк М. И. Изменения центральной гемодинамики и их коррекция в процессе реконструктивной операции по поводу синдрома Лериша / М. И. Неймарк, В. В. Шмелев // *Анестезиология и реаниматология.* – 1997. – № 2. – С. 18–22.
15. Gelman S. Complications during vascular surgery: basic principles and management of arterial hypotension and hypertension / S. Gelman // *Baillieres Clin. Anaesthesiol.* – 2000. – Vol. 14, № 1. – P. 111–124.

Отримано 12.09.13

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПЛИВУ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОЇ ОКСИГЕНОТЕРАПІЇ У КОМБІНАЦІЇ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ НА СТАН ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНОЇ ТА ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПЛИВУ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОЇ ОКСИГЕНОТЕРАПІЇ У КОМБІНАЦІЇ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ НА СТАН ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНОЇ ТА ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ – В умовах змодельованого гострого тетрахлорметанового гепатиту досліджено ефективність поєднаного застосування тривалої внутрішньошлункової оксигенації та метаболічної терапії тіотриазоліном на стан жовчоутворювальної та жовчовидільної функції печінки. Доведено, що введення молекулярного кисню у шлунок через 24 год після інтоксикації тетрахлорметаном з об'ємною швидкістю $0,1 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ та тіотриазоліну у вигляді 2,5 % розчину в дозі $9,07 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ протягом 8 год упродовж 7 діб істотно покращує утворення холатів у жовчі, порівняно із групами некорегованих тварин та тварин, яким проводили монооксигенотерапію та одноосібне введення тіотриазоліну, сприяє нормалізації усіх досліджуваних показників, у тому числі жовчовидільної функції печінки.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЛИЯНИЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОЙ ОКСИГЕНОТЕРАПИИ В КОМБИНАЦИИ С ТИОТРИАЗОЛИНОМ НА СОСТОЯНИЕ ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ И ЖЕЛЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ОСТРОГО ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА – В условиях смоделированного острого тетрахлорметанового гепатита исследовано эффективность сочетанного применения внутривенной оксигенации и метаболической терапии тиотриазолином на состояние желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени. Доведено, что введение молекулярного кислорода объемной скоростью $0,1 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ и тиотриазолина в виде 2,5 % раствора в дозе $9,07 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ на протяжении 8 ч длительностью 7 суток существенно улучшает создание холатов в желчи, по сравнению с группами некорегированных животных и животных, которым проводили монооксигенотерапию и одноособное введение тиотриазолина, способствует нормализации всех исследуемых показателей, в том числе желчевыделительной функции печени.

EFFECTIVENESS OF THE IMPACT OF INTRAGASTRIC OXYGEN THERAPY IN COMBINATION WITH THE THIO-TRIAZOLINE ON THE LIVER'S BILIARY CONDITION AGAINST THE BACKGROUND OF ACUTE TOXIC HEPATITIS – In a simulated acute tetrachlormethane hepatitis the effectiveness of combined use of intragastric oxygenation and metabolic thiotriazololn therapy on the liver's biliary condition was investigated. It was proved that the introduction of molecular oxygen into the stomach within 24 hours after the tetrachlormethane intoxication with a flow rate of $0.1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ and thiotriazololn in the form of 2.5 % solution at a dose of $9.07 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ for 8 hours during 7 days significantly improves the cholates production in bile compared to the groups of not correction animals undergoing monoxygen therapy and sole thiotriazololn introduction, helps to normalize all the parameters studied, including biliary liver function.

Ключові слова: жовчоутворювальна, жовчовидільна функції печінки, токсичний гепатит, тетрахлорметан, внутрішньошлункова оксигенотерапія, тіотриазолін.

Ключевые слова: желчеобразовательная, желчевыделительная функции печени, токсический гепатит, тетрахлорметан, внутривенная оксигенотерапия, тиотриазолин.

Key words: biliary liver function, toxic hepatitis tetrachlormethane, intragastric oxygenation, thiotriazololn.

ВСТУП Проблема захворювань печінки не втрачає своєї актуальності, про що свідчить значний відсоток хворих на гепатити різного генезу. Серед негативних наслідків цієї недуги перше місце займає фіброз печінки з наступним випаданням більшості її функцій та злякисне переродження органа. Відсоток тих, хто страждає та помирає від цирозу печінки, є надзвичайно високим, а методи застосовуваної корекції з метою запобігання його розвитку та прогресування не дають бажаних результатів [3, 17, 18].

Водночас, на тлі численних ланок патогенезу гепатитів різного походження важливе місце належить тканинній гіпоксії [15, 16, 20], яка є наслідком ряду відхилень, спровокованих дією патологічного агента, і замикає хибне коло, стимулюючи надмірне утворення вільних радикалів і виснаження ендogenous механізмів гомеостатичного регулювання. Разом з тим, всі патогенетичні механізми їх формування ще до кінця не з'ясовані. Невирішеними також є питання, що стосуються впливу посиленого надходження кисню в шлунок на функціональний стан печінки як у нормі, так і в умовах розвитку гепатиту [7–9].

Останнім часом з метою корекції гіпоксії внутрішніх органів при багатьох патологічних процесах в експерименті та клініці з успіхом використовують внутрішньошлункову оксигенацію, що здатна підвищувати вміст кисню в печінковій вені й збільшувати його донесення до внутрішніх органів [2, 4, 11, 13], проте в умовах токсичних уражень даний метод практично не вивчали. Серед науковців побутує думка про можливий токсичний ефект кисню [1, 6, 10, 14], що спонукало нас до дослідження впливу тривалої шлункової оксигенації в поєднанні з метаболічною терапією на тлі експериментального гострого токсичного гепатиту. Немає також даних про вплив внутрішньошлункової оксигенації в комбінації з гепатопротекторною терапією на зміни показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки на фоні змодельованого гострого тетрахлорметанового гепатиту [5, 8, 12].

Метою роботи стало дослідити вплив внутрішньошлункової оксигенотерапії в поєднанні з гепатопротектором тіотриазоліном на показники жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки на тлі гострого токсичного гепатиту.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В експерименті використано 24 статевозрілих лінійних щурів-самців масою 160–180 г, яких поділили на 4 групи по 6 тварин у кожній. Першу групу склали інтактні тварини. У другій моделювали гострий токсичний гепатит за допомогою внутрішньошлункового введення 50 % олійного розчину тетрахлорметану одноразово у дозі 0,2 мл чистої речовини на 100 г маси тварини [15]. У третій – через 24 год після введення токсину під внутрішньом'язовим кетаміновим наркозом за допомогою апарата “Інфузомат” катетером подавали в шлунок мо-

лекулярний кисень з об'ємною швидкістю $0,1 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ протягом 8 год впродовж 7 діб. У четвертій серії – шляхом поєднаного застосування оксигенації та внутрішньочеревної ін'єкції $2,5 \%$ розчину тіотриазоліну в дозі $9,07 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ в аналогічні терміни. Через добу після останнього сеансу оксигенації та введення препарату в тварин забирали кров та тканину печінки для біохімічних і морфологічних досліджень (10 особин), у решти 9 особин (1 загинула) досліджували жовчоутворювальну та жовчовидільну функції печінки.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Під впливом тіотриазоліну вміст загальних жовчних кислот у жовчі тварин, уражених тетрахлорметаном, істотно збільшувався, порівняно із некорегованими тваринами – на $19,4 \%$ ($p < 0,01$); порівняно із тваринами, яким виконували внутрішньошлункову оксигенотерапію – на $12,0 \%$ ($p_1 < 0,01$) (табл. 1).

Аналогічно більшим, ніж у некорегованих тварин, виявився й вміст у жовчі холестеролу (на $16,0 \%$, $p < 0,05$). За іншими досліджуваними показниками жовчоутворювальної функції печінки істотних відмінностей між групами не відмічалося.

Поєднане застосування оксигенотерапії та тіотриазоліну супроводжувалося вираженим корегувальним ефектом. Так, вміст у жовчі загальних жовчних кислот, порівняно із некорегованими тваринами, був вищим на $31,1 \%$ ($p < 0,001$); тваринами з оксигенотерапією – на $23,0 \%$ ($p_1 < 0,01$) та мав тенденцію до більшої величини, порівняно із тваринами, яким вводили тіотриазолін (на $9,8 \%$, $p_2 < 0,10$). Так само вищим після комбінованої терапії виявився вміст у жовчі прямого білірубину (на $19,3 \%$, порівняно із некорегованими тваринами, $p < 0,05$) та нижчим – непрямого білірубину – на $13,6 \%$ ($p < 0,05$). Внаслідок цього, комбінована

терапія зумовлювала вищий рівень холато-холестеролового співвідношення (на $34,0 \%$, $p < 0,01$) та ступеня кон'югації білірубину (на $14,2 \%$, $p < 0,01$).

Порівнюючи отриманий результат із результатом у контрольній групі, можна констатувати, що під впливом поєднаної корекції відмічалася нормалізація жовчоутворювальної функції печінки за усіма досліджуваними показниками.

Таким чином, в умовах корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту застосування тіотриазоліну зумовлювало істотне покращення утворення холатів у жовчі, порівняно із групами некорегованих тварин та тварин, яким проводили оксигенотерапію. Комбінована терапія сприяє нормалізації усіх досліджуваних показників.

На тлі тіотриазоліну відмічалася істотне збільшення швидкості жовчовиділення, порівняно із некорегованими тваринами, – на $32,2 \%$ ($p < 0,001$) (табл. 2).

Це, у свою чергу, зумовило статистично достовірне збільшення швидкості екскреції загальних жовчних кислот (на $58,0 \%$, $p < 0,001$), холестеролу (на $53,3 \%$, $p < 0,001$), загального білірубину та його прямої і непрямої фракцій (відповідно на $40,2$, $52,8$ та $24,9 \%$, $p < 0,001$).

Поєднане застосування досліджуваних корегувальних чинників ще більше сприяло зміні досліджуваних показників у напрямку їх нормалізації. Причому, за більшістю з них у цій групі відмічалися статистично достовірні відмінності, порівняно із групою, в якій застосовували лише оксигенотерапію, та спостерігалася тенденція до покращення за величинами швидкості екскреції загальних жовчних кислот і холестеролу, порівняно із групою, якій вводили лише тіотриазолін.

Порівнюючи отримані результати із групою контрольних тварин, з'ясувалося, що поєднане семиден-

Таблиця 1. Вплив різних методів корекції гострого токсичного гепатиту на показники жовчоутворювальної функції печінки ($M \pm m$)

Показник	Гепатит (n=6)	Гепатит + оксигенотерапія (n=5)	Гепатит + тіотриазолін (n=7)	Гепатит + оксигенотерапія + тіотриазолін (n=9)
Загальні жовчні кислоти, г·л ⁻¹	2,73±0,10	2,91±0,08	3,26±0,08** $p_1 < 0,01$	3,58±0,15*** $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,10$
Холестерол, г·л ⁻¹	0,25±0,01	0,26±0,02	0,29±0,01* $p_1 > 0,05$	0,25±0,01 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
Загальний білірубін, мкмоль·л ⁻¹	93,2±3,4	97,7±1,7	99,0±1,7 $p_1 > 0,05$	97,4±2,4 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Прямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	51,3±2,7	55,0±1,7	59,2±2,7 $p_1 > 0,05$	61,2±3,0* $p_1 < 0,10$ $p_2 > 0,05$
Непрямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	41,9±0,9	42,8±0,02	39,7±2,0 $p_1 > 0,05$	36,2±2,1* $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$
Холато-холестероловий коефіцієнт	10,97±0,35	11,43±0,95	11,31±0,72 $p_1 > 0,05$	14,70±1,12** $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Ступінь кон'югації білірубину, %	54,90±0,95	56,17±0,78	59,76±2,13 $p_1 > 0,05$	62,67±2,22** $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітка. Тут і в таблиці 2: p_1 – достовірність відмінностей показників порівняно з контрольною групою; p_2 – достовірність відмінностей показників з групою тварин із тетрахлорметановим гепатитом.

Таблиця 2. Вплив різних методів корекції гострого токсичного гепатиту. Відхилення показників жовчовидільної функції печінки ($M \pm m$)

Показник	Гепатит (n=6)	Гепатит + оксигенотерапія (n=8)	Гепатит + тіотриазолін (n=7)	Гепатит + оксигенотерапія + тіотриазолін (n=9)
Швидкість жовчовиділення, $\text{мл} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	1,512 \pm 0,027	1,770 \pm 0,053 ^{***}	1,999 \pm 0,057 ^{***} $p_1 < 0,05$	2,104 \pm 0,054 ^{***} $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, $\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	4,127 \pm 0,165	5,169 \pm 0,246 ^{**}	6,519 \pm 0,284 ^{***} $p_1 < 0,01$	7,546 \pm 0,394 ^{***} $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,10$
Швидкість екскреції холестеролу, $\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	0,379 \pm 0,025	0,462 \pm 0,025 [*]	0,581 \pm 0,017 ^{***} $p_1 < 0,01$	0,524 \pm 0,025 ^{***} $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,10$
Швидкість екскреції загальнобілірубіну, $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	140,8 \pm 4,8	173,1 \pm 6,5 ^{**}	197,5 \pm 4,5 ^{***} $p_1 < 0,01$	205,5 \pm 9,1 ^{***} $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Швидкість екскреції прямого білірубіну, $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	77,4 \pm 3,6	97,4 \pm 4,7 ^{**}	118,3 \pm 6,0 ^{***} $p_1 < 0,05$	129,5 \pm 8,9 ^{***} $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$
Швидкість екскреції непрямого білірубіну, $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$	63,4 \pm 1,7	75,7 \pm 2,3 ^{***}	79,2 \pm 4,0 ^{**} $p_1 > 0,05$	76,0 \pm 4,4 [*] $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

не застосування оксигенотерапії та тіотриазоліну зумовлювало нормалізацію досліджуваних показників, разом з тим, як окреме використання тіотриазоліну статистично достовірно відрізнялося від контрольної групи.

Таким чином, введення тіотриазоліну зумовлювало істотне покращення показників жовчовидільної функції печінки, яке перевищувало аналогічні на тлі оксигенотерапії, проте не досягало рівня контрольної групи. Після семиденного комбінованого застосування оксигенотерапії та тіотриазоліну відмічалася нормалізація досліджуваних показників.

ВИСНОВКИ 1. Застосування тривалої внутрішньошлункової оксигенотерапії, розпочатої через 24 год після введення тетрахлорметану по 8 год з інтенсивністю 0,5 $\text{мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$, а також тіотриазоліну у вигляді 2,5 % розчину в дозі 9,07 $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ впродовж 7 днів істотно покращує утворення холатів у жовчі, порівняно із групами некорегованих тварин та тварин, яким проводили оксигенотерапію.

2. Поєднана терапія сприяє нормалізації усіх досліджуваних показників.

3. Введення тіотриазоліну зумовлювало суттєве поліпшення показників жовчовидільної функції печінки, які перевищували аналогічні на тлі оксигенотерапії, проте не досягали рівня контрольної групи.

4. Після семиденного комбінованого застосування оксигенотерапії та тіотриазоліну відмічалася нормалізація досліджуваних показників.

Перспективи подальших досліджень У перспективі планується дослідження коригувального впливу ентеральної оксигенотерапії та тіотриазоліну, як патогенетично обґрунтованого чинника боротьби з гіпоксичним ураженням печінки за умов гострого токсичного гепатиту. Зокрема, слід поглибити вивчення механізмів позитивного впливу оксигенації та метаболічної терапії в умовах ураження тетрахлорметаном на показники гуморального імунітету, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрейчин М. А. Інфекційна захворюваність в Україні: ілюзії та реалії / М. А. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 3. – С. 77–84.
2. Бабак О. Я. Достижения и перспективы гастроэнтерологии / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 6 (50). – С. 6–24.
3. Брусов О. С. Влияние природных ингибиторов радикальных материй на аутоокисление адреналина / О. С. Брусов, А. М. Герасимов, Л. Ф. Панченко // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – № 1. – С. 33.
4. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике : метод. рекомендации / В. А. Визир, И. Н. Волошина, Н. А. Волошин [и др.]. – ЗГМУ, 2011. – 13 с.
5. Гнатів В. В. Безперервна шлункова оксигенація в хірургічному лікуванні виразкової хвороби / В. В. Гнатів, І. І. Басистюк, А. Д. Беденюк // Клінічна хірургія. – 2003. – № 12. – С. 9–10.
6. Гнатів В. В. Спосіб безперервної тривалої шлункової оксигенотерапії : аутоексперимент / В. В. Гнатів // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2003. – № 1. – С. 66–70.
7. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 2009. – 280 с.
8. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1999. – 311 с.
9. Конакова О. В. Ефективність застосування тіотриазоліну для лікування дітей, хворих на гострі вірусні гепатити А та В / О. В. Конакова // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – Т. 12, № 5. – С. 37–39.
10. Субклеточное распределение кислых гидролаз печени крыс при токсическом гепатите / Т. А. Короленко, А. Е. Кондакова Л. И. Иванова [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
11. Мороз В. М. Експериментальне обґрунтування патогенетичної терапії хронічної патології печінки / В. М. Мороз, Н. А. Рикало // Вісник морфології. – 2010. – № 16 (2). – С. 236–241.
12. Никонов В. В. Метаболическая терапия гипоксических состояний / В. В. Никонов, А. Ю. Павленко // Медицина неотложных состояний. – 2009. – № 3–4. – С. 22–23.

13. Смачило І. І. Процеси окислення при ішемічно-реперфузійному ушкодженні печінки у хворих на обтураційну жовтяницю / І. І. Смачило // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 2. – С. 62–66.
14. Хаджав У. Стресс-індуцирована альтерація печені у крыс / У. Хаджав, І. С. Выборова, Л. С. Васильєва // Палліативна медицина і реабілітація : 7 конгрес с міжнародним участієм : матеріали конгресу. – 2005. – № 2. – С. 96.
15. Хроніческіе вірусніе гепатити в Російській Федерації / І. В. Шахгільдян, П. А. Хухлович, В. В. Романенко [и др] // Гепатологія. – 2008. – № 1. – С. 58–65.
16. Шульпекова Ю. О. Фактори риска і діагносттика гепатоцеллюлярної карциноми / Ю. О. Шульпекова // Клиніческіе перспективи гастроентерології, гепатології. – 2008. – № 5. – С. 2–7.
17. HALT-C Trial Group/ Herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) Trial / L. B. Seeff, T. M. Curto, G. Szabo [et al.] // Hepatology. – 2008. – Vol. 47. – № 2. – P. 605–612.
18. Keeffe E. B. Хроніческіи гепатит С: тактика при неефектності лічення / Е. В. Keeffe // Clin. Gastroenterol. Hepatol. Русское издание. – 2008. – Т. 1, № 5. – С. 329–332.

Отримано 30.07.13

ЗМІНИ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕСУ

ЗМІНИ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕСУ – У роботі представлено дані впливу пренатального стресу на організм щурів. Досліди виконано на 22 самцях і 22 самицях віком 3 місяці. Досліджували вплив пренатального стресу на пероксидне окиснення ліпідів і антиоксидантну систему. Виявлено, що в інтактних щурів-самців, порівняно з самицями такого ж віку, спостерігається вища активність процесів пероксидного окиснення ліпідів. Пренатальний стрес активує процеси пероксидного окиснення ліпідів у тварин незалежно від статі, при більшій активності антиоксидантної системи у самців, що може вказувати на напруженість у них процесу адаптації.

ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА – В работе представлены данные влияния пренатального стресса на организм крыс. Опыт выполнен на 22 самцах и 22 самках возрастом 3 месяца. Исследовали влияние пренатального стресса на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему. Обнаружено, что в интактных самцов, по сравнению с самками того же возраста, большая активность процессов перекисного окисления липидов. Пренатальный стресс активировал процессы перекисного окисления липидов у животных независимо от пола, при большей активности антиоксидантной системы в самцах, что может указывать на напряженность в них процесса адаптации.

CHANGES IN LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN RATS UNDER THE INFLUENCE OF PRENATAL STRESS – The article presents data on the effects of prenatal stress on rats. Experiments performed on 22 males and 22 females animals aged 3 months. Investigated the effects of prenatal stress on lipid peroxidation and antioxidant system. It was found that in intact male rats compared to females of the same age, there is a higher activity of lipid peroxidation processes. Prenatal stress activates the processes of lipid peroxidation in animals regardless of sex, the greater the antioxidant activity of the males, which may indicate the tension in their adaptation process.

Ключові слова: пренатальний стрес, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантна система.

Ключевые слова: пренатальный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

Key words: prenatal stress, lipid peroxidation, antioxidant system.

ВСТУП У повсякденному житті пренатальний стрес постійно супроводжує вагітних жінок [7, 15]. Особливо страждають при цьому хлопчики, які народилися від матерів, що зазнали пренатального стресу [12, 14, 16]. Крім змін поведінки [9], функціонування головного мозку [8], ендокринної системи [10], страждає й серцево-судинна система [13]. Визначення патогенетичних ланок, які б змогли розкрити механізми пошкоджувального впливу пренатального стресу на осіб чоловічої статі, допоможе в пошуку лікарських засобів, які мають протекторний вплив.

Тому метою нашої роботи було визначити зміни пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантного за-

хисту в щурів різної статі, які зазнали впливу пренатального стресу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди виконано на 44 безпорідних статевозрілих щурах-самцях і самицях віком 3 місяці. Пренатальний стрес викликали у вагітних самиць за стандартною методикою [1], тварин у першій половині дня з 15 до 21 дня вагітності протягом години утримували у тисних пластикових пеналах. Після народження тварин утримували у звичайних умовах і стандартному раціоні віварію. До 1 місяця вони перебували у клітці з матір'ю, потім їх розміщували по 10 особин.

Усі експерименти проводили у першій половині дня в спеціально відведеному приміщенні при температурі 18–22 °С, відносній вологості 40–60 % і освітленості 250 лк. Досліди виконано з дотриманням норм Конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Евтаназію щурів в усіх експериментах проводили шляхом тотального кровопускання з серця після попереднього тіопентало-натрієвого наркозу (60 мг·кг⁻¹ маси тіла тварини внутрішньочеревно). Для подальшого експериментального дослідження забирали кров і шматочки серця. У гомогенаті серця визначали концентрацію дієнових кон'югат (ДК) [2], ТБК-активних продуктів [2], трієнових кон'югат (ТК) [2], активність супероксиддисмутази (СОД) [6], каталази [5], вміст відновленого глутатіону, активність глутатіонредуктази (ГР) і глутатіонпероксидази (ГП) [4, 11], у сироватці крові – пероксидну активність крові (ПАК) [3], вміст церулоплазміну (ЦП) [3].

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення “Excel” (“Microsoft”, США) та “STATISTICA 6.0” (“Statsoft”, США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки одержаних даних. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії і помилки середньої (m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за критерієм Стьюдента [3], в інших випадках – за допомогою U-критерію Манна-Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У контрольних самиць виявлено нижчу активність процесів пероксидного окиснення ліпідів, порівняно з самцями, про що свідчили менші показники ДК, ТБК-активних продуктів, ТК, ПАК, відповідно на 7,02 % (p<0,001), 7,10 % (p<0,002), 5,50 % (p<0,001), 97,75 % (p<0,05) (табл. 1).

Під впливом пренатального стресу відмічено зростання продуктів пероксидного окиснення ліпідів як у самців, так і самиць. Так, у самців концентрація ДК

Таблиця 1. Зміни показників пероксидного окиснення ліпідів, викликані пренатальним стресом (M±m)

Група	Показник			
	дієнові кон'югати (ум.од.·г ⁻¹)	ТБК-активні продукти (мкмоль/кг)	трієнові кон'югати (ум.од.·г ⁻¹)	пероксидна активність крові (мкмоль/хв·л)
Самці				
Контроль (n=10)	0,317±0,001	0,474±0,006	0,318±0,001	91,43±19,09
Пренатальний стрес (n=12)	0,485±0,004 [†]	1,062±0,038 [†]	0,498±0,004 [†]	468,62±9,77 [†]
Самиці				
Контроль (n=10)	0,296±0,002 [#]	0,442±0,006 [#]	0,302±0,002 [#]	46,23±1,96 [#]
Пренатальний стрес (n=12)	0,491±0,005	1,144±0,045 [†]	0,493±0,005 [†]	448,38±6,80 [†]

Примітки: 1) * – показники достовірні порівняно з контролем;
2) # – показники достовірні порівняно з самцями.

збільшилася в 1,6 раза (p<0,001), ТБК-активних продуктів – у 2,2 раза (p<0,001), ТК – в 1,6 раза (p<0,001), ПАК – у 5,1 раза (p<0,001). У самиць показники зросли відповідно в 1,7 раза (p<0,001), 2,6 раза (p<0,001), 1,6 раза (p<0,001), 5,1 раза (p<0,001). Не дивлячись на те, що відсоткові відхилення були більшими у самиць, достовірної статевої різниці між групами не виявлено.

При дослідженні ферментної ланки антиоксидантного захисту (табл. 2) виявлено, що в контролі у самців, порівняно з самицями, вищі показники каталази на 5,04 % (p<0,05) і ЦП – на 12,59 % (p<0,001).

Під дією пренатального стресу в самців відмічено зростання активності ферментної ланки антиоксидантного захисту як у серці, так і крові. Так, активність СОД зросла в 14,9 раза (p<0,001), ЦП – у 2,1 раза (p<0,001). У самиць показники збільшилися відповідно в 14,3 раза (p<0,001) і 2,1 раза (p<0,001). Виявлено, що у самців, які перенесли пренатальний стрес, показники ферментної ланки антиоксидантного захисту перевищували значення самиць. Так, у самців ак-

тивність СОД була більшою на 11,84 % (p<0,05), каталази – на 5,04 % (p<0,05), ЦП – на 10,45 % (p<0,001).

При вивченні показників системи глутатіону (табл. 3) виявлено вищу активність ферментів у самиць, порівняно з самцями (ГП – на 28,19 %, p<0,001; ГР – 18,76 %, p<0,001), і, відповідно, менше значення відновленого глутатіону в перших (на 12,21 %, p<0,001).

Під дією пренатального стресу в щурів відмічено зростання активності ферментів системи глутатіону та вмісту відновленого глутатіону. Так, у самців активність ГП зросла в 1,7 раза (p<0,001), ГР – в 1,2 раза (p<0,001), відновленого глутатіону – в 1,5 раза (p<0,001). У самиць показники збільшилися відповідно в 1,3 раза (p<0,001), у 1,7 раза (p<0,001) і 1,5 раза (p<0,001). Виявлено, що у самців, які перенесли пренатальний стрес, показники ГР були в 1,7 раза (p<0,001) менші, а відновленого глутатіону перевищували значення самиць в 1,1 раза (p<0,001).

Отримані результати вказують на те, що у контролі в тримісячних щурів-самців показники пероксидного

Таблиця 2. Зміни показників ферментної ланки антиоксидантного стану, викликані пренатальним стресом (M±m)

Група	Показник		
	супероксиддисмутаза (ум.од.·мг ⁻¹)	каталаза (мкат/кг)	церулоплазмін (мг/л)
Самці			
Контроль (n=10)	0,1224±0,0033	3,66±0,06	5,320±0,108
Пренатальний стрес (n=12)	1,8237±0,0547 [†]	3,72±0,04 [†]	11,171±0,139 [†]
Самиці			
Контроль (n=10)	0,1138±0,0026	3,49±0,04 [#]	4,725±0,101 [#]
Пренатальний стрес (n=12)	1,6306±0,0552 ^{†, #}	3,54±0,07 [#]	10,113±0,213 ^{†, #}

Примітки: 1) * – показники достовірні порівняно з контролем;
2) # – показники достовірні порівняно з самцями.

Таблиця 3. Зміни показників системи глутатіону, викликані пренатальним стресом (M±m)

Група	Показник		
	відновлений глутатіон (мкмоль/г)	глутатіон-пероксидаза (мкмоль/хв·кг)	глутатіон-редуктаза (мкмоль/хв·кг)
Самці			
Контроль (n=10)	838,60±16,81	0,1763±0,0033	0,0826±0,0007
Пренатальний стрес (n=12)	1241,23±23,14 [†]	0,2995±0,0053 [†]	0,1027±0,0033 [†]
Самиці			
Контроль (n=10)	747,37±9,68 [#]	0,2260±0,0044 [#]	0,0981±0,0014 [#]
Пренатальний стрес (n=12)	1118,42±20,07 ^{†, #}	0,3011±0,0051 [†]	0,1704±0,0051 ^{†, #}

Примітки: 1) * – показники достовірні порівняно з контролем;
2) # – показники достовірні порівняно з самцями.

окиснення ліпідів перебігають на вищому рівні, порівняно з самицями, не дивлячись на вищу активність у них антиоксидантного захисту, а саме каталази, ЦП, відновленого глутатіону. Можливо це пов'язано з більшою активністю статевих гормонів або переважанням тону симпатичного відділу автономної нервової системи, що потребує подальших досліджень.

Під впливом пренатального стресу статистично достовірно зросли як показники пероксидного окиснення ліпідів, так і антиоксидантної системи у тварин двох статей. Значення ферментативної ланки антиоксидантного захисту і відновленого глутатіону були вищими у самців, хоча статистично достовірної різниці у показниках пероксидного окиснення ліпідів між статями не виявлено. Це могло вказувати на більшу ціну адаптації у самців, а також про більші антиоксидантні резерви у них.

ВИСНОВКИ 1. В інтактних тримісячних щурів-самців, порівняно з самицями такого ж віку, спостерігається вища активність процесів пероксидного окиснення ліпідів.

2. Пренатальний стрес активує процеси пероксидного окиснення ліпідів у тварин незалежно від статі, при більшій активності антиоксидантної системи у самців.

Перспективи подальших досліджень Для розкриття механізмів пошкоджувального впливу пренатального стресу буде вивчено активність ланок автономної нервової системи, морфологічні зміни міокарда у тварин.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрамов А. В. Состояние толерантности к глюкозе у самцов, перенесших хронический пренатальный стресс / А. В. Абрамов, Ю. М. Колесник, М. А. Тихоновская // Запорож. мед. журн. – 2004. – № 6. – С. 38–41.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
3. Клінічна та лабораторна діагностика : нормативні директивні правові документи. – К. : МВЦ "Медінформ", 2003. – 856 с.
4. Круглікова Г. О. Глутатіонпероксидазна та глутатіонредуктазна активність печінки щурів після введення селеніту натрію / Г. О. Круглікова, І. М. Штутман // Укр. біохім. журн. – 1976. – № 2. – С. 227–233.
5. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
6. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
7. Exposure to prenatal psychobiological stress exerts programming influences on the mother and her fetus / С. А. Sandman, E. P. Davis, C. Buss, L. M. Glynn // Neuroendocrinology. – 2012. – Vol. 95 (1). – P. 7–21.
8. Effect of prenatal stress on density of NMDA receptors in rat brain / E. Tavassoli, E. Saboory, M. Teshfam [et al.] // Int. J. Dev. Neurosci. – 2013. – Vol. 31 (8). – P. 790–795.
9. Exogenous prenatal corticosterone exposure mimics the effects of prenatal stress on adult brain stress response systems and fear extinction behavior / B. C. Bingham, C. S. Sheela Rani, A. Frazer [et al.] // Psychoneuroendocrinology. – 2013. – Vol. 38 (11). – P. 2746–2757.
10. Harris A. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease / A. Harris, J. Seckl // Horm. Behav. – 2011. – Vol. 59 (3). – P. 279–289.
11. Moffat J. A. Investigations into the role of sulfhydryl groups in the mechanism of action of the nitrates / J. A. Moffat, P. W. Armstrong, G. S. Marks // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. – 1982. – Vol. 60, № 10. – P. 1261–1266.
12. Parents' adulthood stress induces behavioral and hormonal alterations in male rat offspring / S. Niknazar, A. Nahavandi, R. Najafi [et al.] // Behav. Brain Res. – 2013. – Vol. 252. – P. 136–143.
13. Prenatal maternal bereavement and congenital heart defects in offspring: a registry-based study / J. L. Zhu, J. Olsen, H. T. Sorensen [et al.] // Pediatrics. – 2013. – Vol. 131 (4). – P. 1225–1230.
14. Sex-specific effects of prenatal stress on glucose homeostasis and peripheral metabolism in rats / P. J. Brunton, K. M. Sullivan, D. Kerrigan [et al.] // J. Endocrinol. – 2013. – Vol. 217 (2). – P. 161–173.
15. The association between perceived emotional support, maternal mood, salivary cortisol, salivary cortisone, and the ratio between the two compounds in response to acute stress in second trimester pregnant women / La Marca- P. Ghaemmaghami, R. La Marca, S. M. Dainese [et al.] // J. Psychosom. Res. – 2013. – Vol. 75 (4). – P. 314–320.
16. Vulnerability versus resilience to prenatal stress in male and female rats; implications from gene expression profiles in the hippocampus and frontal cortex / D. L. Van den Hove, G. Kenis, A. Brass [et al.] // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2013. – Vol. 23 (10). – P. 1226–1246.

Отримано 30.09.13