

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

ВІСНИК

ASAR

НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

науково-практичний журнал

Заснований у грудні 1993 р.
Виходить 4 рази на рік

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

Рекомендовано до видання вченою
радою ДВНЗ “Тернопільський державний
медичний університет імені
І. Я. Горбачевського МОЗ України”
(протокол № 11 від 25.02.2014 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, 2014

◆ **Внутрішні хвороби**

◆ **Хірургія**

◆ **Експериментальні дослідження**

1 (74)

ЗМІСТ-CONTENTS

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

- Бліхар В. Є. АНАЛІЗ ДІЯЛЬНОСТІ СИСТЕМИ ФАРМАКОНАГЛЯДУ В УКРАЇНІ ТА ЇЇ РЕГІОНАЛЬНОЇ ЛАНКИ У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ 4
- Місяченко М. М. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ГЛУТАРГІНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ 9
- Йосик Я. І. ПРОЗАПАЛЬНІ Й ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЦИТОКІНИ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ 11
- Гевкалюк Н. О., Косенко К. М. СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ВЕЛИКИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ПРИ ГРИПІ 14
- Мізюк В. М. КОРЕКЦІЯ НАТРІЙУРЕТИЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА СУПУТНЬОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ 17
- Мацко Н. В. ЗМІНИ ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ТКАНИН ПАРОДОНТА В ПОЄДНАННІ З ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ШЛУНКА І ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ 19
- Півоварова О. А. ЦИТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНИХ ЗМИВІВ У ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ 21
- Салій М. І. ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ХВОРИХ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ЛАКУНАРНОГО ІНСУЛЬТУ 24
- Бакалюк Т. Г. ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ, АРТРОСНОГРАФІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ЗМІН У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ НА ОСТЕОАРТРОЗ ІЗ СУПУТНІМ СИНОВІТОМ ПІСЛЯ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЕТАПУ РЕАБІЛІТАЦІЇ 28
- Сохор Н. Р. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КАРДІОЕМБОЛІЧНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ 31
- Микуляк В. Р. КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА В УМОВАХ КОМОРБІДНОСТІ 35
- Цвинтарний А. В., Вадзюк С. Н. ОСОБЛИВОСТІ ПОХІДНИХ ПОКАЗНИКІВ РЕОВАЗОГРАМИ СТЕГНА У ЗДОРОВИХ ЮНАКІВ І ДІВЧАТ РІЗНОГО ВІКУ ... 37

ХІРУРГІЯ

- Марценюк В. П., Стаханська О. О. СИСТЕМА ПІДТРИМКИ РІШЕНЬ ДЛЯ ЗАДАЧ КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ НА ОСНОВІ МЕТОДУ DECISION CURVE ANALYSIS (DCA) 40
- Дзюбановський І. Я., Сельський П. Р., Війтович Л. Є. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ШЛУНКА НА ОСНОВІ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА БАГАТОПАРАМЕТРИЧНОЇ НЕЙРОМЕРЕЖЕВОЇ КЛАСТЕРИЗАЦІЇ З МЕТОЮ ОПТИМІЗАЦІЇ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ 44
- Боймурадов Ш. А., Юсупов Ш. Ш. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ДЕФОРМАЦИЕЙ НАРУЖНОГО НОСА И ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ 47
- Паламарчук В. О. ВПЛИВ ГОРМОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОЛОСОВОГО АПАРАТУ 50
- Ковтун Н. Я., Гнатюк М. С., Гасюк П. А. ПЛАНІМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ КОРОНКИ МАЛИХ КУТНІХ ЗУБІВ У НОРМІ 53
- Леськів І. М. ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ СА 19-9, РЕА ТА ТПА У ХВОРИХ НА РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ 57
- Процайло М. Д. ДЕЯКІ ПРОБЛЕМИ КУСАНИХ РАН ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ 59
- Манащук Н. В. ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПАРОДОНТА НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ КОЛІТІВ 61
- Волосовець Т. М., Дорошенко О. М., Дорошенко М. В. ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В РОБОТІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ .. 63
- Усманова Т. Е. УДОСКОНАЛЕННЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ ДОБРОЯКІСНИХ ВУЗЛОВИХ УТВОРЕННЯХ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ ЗАПАЛЕННЯМ 66

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Ковальчук О. Л., Гнатюк М. С., Нестерук С. О., Твердохліб В. В. ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СЕЧОВОГО МІХУРА 69

Скочило О. В., Мисула І. Р., Дацко В. А. ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ ОСТЕОПЛАСТИЧНОГО МАТЕРІАЛУ НА ОСНОВІ ГІДРОКСИАПАТИТУ ТА ПОЛІЛАКТИДУ НА ОСТЕО-РЕГЕНЕРАТИВНІ ПРОЦЕСИ В ДЕФЕКТАХ НИЖНІХ ЩЕЛЕП ЩУРІВ	71	АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЦИНКУ АСПАРА-ГІНАТУ НА ПЕРЕБІГ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ І СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО ПАРОДОНТИТУ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ	92
Твердохліб Н. О., Шутьгай А-М. А. ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІМФАТИЧНОГО РУСЛА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ МЕХАНІЧНІЙ ЖОВТЯНИЦІ	75	Гарасимів І. М. ВПЛИВ ХОЛОДОВОГО СТРЕСУ НА ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНУ ФУНКЦІЮ ПЕЧІНКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ	96
Коврига М. Ф. ГІСТОСТЕРЕОМЕТРИЧНА ХАРАК-ТЕРИСТИКА ЧАСТИН МІОКАРДА ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПІВ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ	80	Копитчак І. Р. ГІСТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕ-РИСТИКА КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ТА ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ПРИ МОНО- І ПОЛІТРАВМИ	98
Герасимець А. Ю., Гудима А. А., Герасимець І. І. ОСОБЛИВОСТІ ПРО- Й АНТИОКСИДАНТНИХ МЕХАНІЗМІВ ТА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН РОГІВКИ КРОЛЯ ЗА УМОВ МЕХАНІЧНОЇ НЕПРОНИКАЮЧОЇ ТРАВМИ	83	Слободян К. В. ОЦІНКА ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК У СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ІЗ СУЛЕ-МОВОЮ НЕФРОПАТІЄЮ ПРИ СОЛЬОВОМУ НАВАНТАЖЕННІ ЗА УМОВ БЛОКАДИ НИРКОВИХ ПРОСТАГЛАНДИНІВ ІНДОМЕТАЦИНОМ	102
Фурдела М. Я. УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ В ПЕЙСМЕЙКЕРНИХ КЛІТИНАХ СЕРЦЯ ПРИ ЕКСПЕРИ-МЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ	86	Погорелов В. В., Жуков В. І. ДИНАМІКА ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОК-СИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В КРОВІ ЩУРІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ РАДИКУЛОШЕМІЇ ТА ЇЇ ПАТОГЕНЕТИЧНА КОРЕКЦІЯ	106
Копач О. Є. ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ СОЛЯМИ МІДІ ТА ЦИНКУ НА РІВЕНЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ДИНАМІЦІ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ	89	Пороховська Н. В. ХАРАКТЕРИСТИКА SH-ГРУП ПРИ ГОСТРОМУ УРАЖЕННІ СЕРЦЯ ІМУННИМИ КОМ-ПЛЕКСАМИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ	109
Дуда К. М. ВПЛИВ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ З КОРЕНЯ ЕХІНАЦЕЇ,		Бегош Н. Б. ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ В УМОВАХ РОБОТИ ЗА МОНІТОРОМ КОМП'ЮТЕРА	112

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 27.02.2014. Формат 60 x 84/8.
Друк офсет. Гарнітура Pragmatica. Тираж 600. Зам. № 72.
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 615.2:658.562(477)(477.84)

©В. Є. Бліхар

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

АНАЛІЗ ДІЯЛЬНОСТІ СИСТЕМИ ФАРМАКОНАГЛЯДУ В УКРАЇНІ ТА ЇЇ РЕГІОНАЛЬНОЇ ЛАНКИ У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ

АНАЛІЗ ДІЯЛЬНОСТІ СИСТЕМИ ФАРМАКОНАГЛЯДУ В УКРАЇНІ ТА ЇЇ РЕГІОНАЛЬНОЇ ЛАНКИ У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ – У статті проведено аналіз діючої в Україні системи фармаконагляду з моніторингу безпеки застосування лікарських засобів на Державному та регіональному рівнях у динаміці 1996–2012 рр. Показано, що система фармаконагляду в Україні має відповідне нормативно-правове підґрунтя та розгалужену організаційну мережу. Представлено функціонально-організаційну модель системи фармаконагляду в Україні, що діє на основі моніторингу методом спонтанних повідомлень та методу моніторингу стаціонару про побічні реакції лікарських засобів (ЛЗ). Однак існуюча система фармаконагляду не в змозі повною мірою забезпечити принципи раціонального використання лікарських засобів, до яких, крім безпеки застосування лікарських засобів, слід додати ефективність, соціальну та економічну доступність ліків, відсутність поліпрагмазії, вирішення проблеми резистентності до антибактеріальних препаратів, раціональне використання обмежених ресурсів галузі тощо. Для вирішення цих питань повинна бути створена ефективна система стандартизації медичної допомоги за допомогою клінічних протоколів, медичних стандартів та формулярних керівництв, що будуються на строгій науковій основі.

АНАЛИЗ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА В УКРАИНЕ И ЕЕ РЕГИОНАЛЬНОГО ЗВЕНА В ТЕРНОПОЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ – В статье проведен анализ действующей в Украине системы фармаконадзора по мониторингу безопасности применения лекарственных средств на Государственном и региональном уровнях в динамике 1996–2012 гг. Показано, что система фармаконадзора в Украине имеет соответствующую нормативно-правовую основу и разветвленную организационную сеть. Представлена функционально-организационная модель системы фармаконадзора в Украине, которая действует на основе мониторинга методом спонтанных сообщений и метода мониторинга стационара о побочных реакциях лекарственных средств (ЛС). Однако существующая система фармаконадзора не в состоянии в полной мере обеспечить принципы рационального использования лекарственных средств, в которых, кроме безопасности применения лекарственных средств, следует добавить эффективность, социальную и экономическую доступность лекарств, отсутствие полипрагмазии, решения проблемы резистентности к антибактериальным препаратам, рациональное использование ограниченных ресурсов отрасли и т. д. Для решения этих вопросов должна быть создана эффективная система стандартизации медицинской помощи с помощью клинических протоколов, медицинских стандартов и формулярных руководств, которые строятся на строгой научной основе.

ANALYSIS OF THE PHARMACOVIGILANCE SYSTEM IN UKRAINE AND ITS REGIONAL BRANCH IN TERNOPIL REGION – The article analyzed the current pharmacovigilance system in Ukraine for monitoring the safety of medicines at national and regional levels in dynamics 1996–2012. It is shown that the system of pharmacovigilance in Ukraine is the appropriate regulatory subsoil and an extensive institutional network. It is submitted functional and organizational model of pharmacovigilance in Ukraine, acting on the basis of monitoring by spontaneous reports and monitoring method of hospital adverse reactions to medicinal products (MP).

However, the current system of pharmacovigilance is unable to fully ensure that the principles of rational use of medicines. Which in addition to the safety of medicinal products should be added efficiency, social and economic affordability of medicines, lack of polypharmacy, the problem of resistance to antimicrobial drugs, rational use of limited resources industry and so on. To address these issues should be established an effective system of standardization of care through clinical protocols, medical standards and formulary guidelines that are based on a strictly scientific basis.

Ключові слова: забезпечення якості лікарських засобів, моніторинг безпеки застосування лікарських засобів, функціонально-організаційна система фармаконагляду, метод спонтанних повідомлень, метод моніторингу стаціонару.

Ключевые слова: обеспечение качества лекарственных средств, мониторинг безопасности применения лекарственных средств, функционально-организационная система фармаконадзора, метод спонтанных сообщений, метод мониторинга стационара.

Key words: quality assurance of medicines, monitoring the safety of medicines, functional and organizational system of pharmacovigilance, method of spontaneous reports, method of monitoring hospital.

ВСТУП В останні десятиліття світова спільнота та медична наука усвідомили необхідність та запровадили проведення серйозних клінічних досліджень на етапі розробки лікарського засобу (ЛЗ), витрачаючи при цьому великі кошти заради безпеки людства. Крім цього, дійшли висновку про необхідність нагляду за безпекою ліків також і на етапі їх широкого використання в медичній практиці.

До таких контролюючих дій спонукав ряд трагедій, причиною яких став прийом лікарських засобів, побічні дії яких недостатньо вивчили. Найбільш резонансною та відомою є “талідомідова трагедія”, унаслідок якої народилось 11 тис. дітей з уродженими вадами кінцівок через прийом вагітними талідоміду як заспокійливого засобу. Свій негативний внесок у виникненні трагічних наслідків мають і помилки лікарів у призначенні медикаментів.

Так, у США кількість смертей через помилки в призначеннях лікарських засобів, зокрема за період 1993–1998 рр., зросла на 243 % та обігнала за темпами зростання майже всі інші причини смерті, продовжуючи збільшуватись швидше, ніж обсяг призначень ліків [1].

В Україні систему запобіжних заходів – фармаконагляду було створено у 1996 році відповідно до світової практики і норм Європейського Союзу, розроблених у зв'язку з актуалізацією проблеми лікарських помилок в призначенні фармакологічних препаратів та побічними діями ліків.

Метою дослідження стало здійснити аналіз діючої в Україні системи фармаконагляду з моніторингу без-

пеки застосування лікарських засобів на Державному та регіональному рівнях і виявлення актуальних проблем раціональної фармакотерапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Метод системного аналізу та концептуального моделювання. Матеріалами дослідження слугували нормативно-правові документи Державного і галузевого рівнів за темою дослідження, дані ДП “Державний експертний центр МОЗ України”, що стосуються динаміки спонтанних повідомлень лікарів про побічну дію лікарських засобів. Обробку статистичної інформації проводив відділ системних статистичних досліджень університету, використовуючи відповідне ліцензійне програмне забезпечення.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналіз законодавчої бази в Україні з питань забезпечення якості лікарських засобів засвідчив, що правовідносини, пов’язані зі створенням, реєстрацією, виробництвом, контролем якості та реалізацією лікарських засобів, визначенням прав та обов’язків підприємств, установ, організацій і громадян, а також повноваженнями у цій сфері органів Державної виконавчої влади і посадових осіб, регулюються Законом України від 4 квітня 1996 року № 123/96-ВР “Про лікарські засоби”.

Подальшого розвитку і реалізації законодавчі вимоги в частині забезпечення якості лікарських препаратів та їх раціонального використання у закладах охорони здоров’я набули у підзаконних галузевих нормативно-правових актах, зокрема наказах МОЗ України стосовно створення та впровадження системи фармаконагляду (порядку здійснення моніторингу безпеки й ефективності ЛЗ) [2–4].

Нормативна база МОЗ України стосовно питання фармаконагляду гармонізована з положеннями Директиви Європейського Парламенту та Ради ЄС від 06.11.2001р. № 2001/83 ЄС, а також Постанови Ради

ЄС від 22.07.1993 р. № 2309/93 щодо здійснення фармаконагляду.

Фармаконагляд – вид діяльності, пов’язаний із збором, визначенням та запобіганням виникненню побічних реакцій чи проблем, пов’язаних із застосуванням лікарських засобів [5].

У 2002 році Україна стала дійсним членом Програми ВООЗ з моніторингу безпеки ЛЗ і регулярно надає відомості про випадки побічних реакцій лікарських засобів у Центр ВООЗ (м. Уппсала, Швеція), які заносяться до Міжнародної бази даних, адже головним результатом діяльності систем фармаконагляду в країнах світу є вилучення з фармацевтичного ринку продукції, ризик від застосування якої переважає над її користю.

Організаційна структура системи вітчизняного фармаконагляду на початку свого функціонування і до 2001 року складалась з відділу фармаконагляду в структурі Державного експертного центру МОЗ України. Надалі було вдосконалено нормативні підстави діяльності системи шляхом видання Наказу МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 “Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування”, зокрема створення мережі регіональних представництв системи фармаконагляду та залучення лікарів усіх закладів охорони здоров’я незалежно від підпорядкування і форм власності до нагляду за побічними реакціями чи випадками неефективності лікарських засобів.

Сучасну функціонально-організаційну модель системи фармаконагляду представлено на рисунку 1, що складається з Департаменту післяреєстраційного нагляду лікарських засобів Державного експертного центру МОЗ України, регіональних відділень Департа-



Рис. 1. Функціонально-організаційна модель системи фармаконагляду в Україні.

менту та закладів охорони здоров'я усіх форм власності, керівники яких відповідають за подання інформації про побічні реакції чи випадки відсутності ефективності лікарських засобів, дозволених до медичного застосування, а також лікарів закладів охорони здоров'я, які зобов'язуються подавати відповідну інформацію за формою, встановленою наказом.

Інформація про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарських засобів надходить до Центру:

- від пацієнтів або їх представників;
- від працівників з медичною та/або фармацевтичною освітою (лікарі, медичні сестри, акушери, фельдшери, провізори, фармацевти) усіх ЗОЗ незалежно від форм власності;
- усіх ЗОЗ незалежно від форм власності;
- виробників/заявників;
- Держлікслужби України та її територіальних органів (з 2011р);
- регіональних відділів Центру.

Основним методом представлення інформації з робочих місць є метод спонтанних повідомлень. На основі отриманої інформації з регіональних відділень у Департаменті післяреєстраційного нагляду лікарських засобів формується узагальнений банк даних про побічні реакції та неефективність лікарських препаратів, проводиться спеціалізована експертна оцінка перереєстраційних матеріалів з безпеки ліків та підготовка пропозицій для МОЗ України про повну або часткову заборону лікарських засобів, внесення доповнень або змін в інструкцію для їх медичного застосування.

Метод моніторингу стаціонарів розглядають як вид ретроспективного і проспективного дослідження, під час якого здійснюють збір демографічних, соціальних і медичних даних усіх пацієнтів, яких госпіталізують у стаціонар, з метою активного виявлення побічних реакцій, що виникають у них внаслідок прийому лікарських засобів. Метод активного моніторингу стаціонару дозволяє визначити частоту розвитку побічних реакцій, оцінити результати взаємодії лікарських засобів та отримати інформацію про групи ризику розвитку побічних реакцій. Можливість проведення активного моніторингу стаціонару передбачає наявність відповідного нормативного поля, а також присутності у закладі охорони

здоров'я клінічного провізора або особи з медичною освітою, яка відповідає за моніторинг. Ще одна необхідна умова – наявність відповідного матеріально-технічного забезпечення закладу охорони здоров'я, зокрема програмного забезпечення. Успішне здійснення моніторингу потребує адміністративної підтримки на всіх рівнях системи охорони здоров'я.

На рисунку 2 представлено динаміку надходжень повідомлень від лікарів України стосовно побічних дій лікарських засобів. Як видно з рисунку 3, у перші три роки (1996–1999 рр.) діяльності системи фармаконагляду було зареєстровано 283 повідомлення про побічну дію ліків, щорічно ця кількість зростала й у 2008 році уже становила 6949 повідомлень, а у 2009 році – 7242, а в 2012 році – 11 674 повідомлення.

Наказом МОЗ України від 31.10.2012 р. № 857 "Про своєчасне надання інформації про випадки побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарських засобів працівниками закладів охорони здоров'я" акцентовано увагу керівників закладів охорони здоров'я на своєчасному наданні відповідної інформації до ДП "Державний експертний центр МОЗ України" у такі терміни: інформацію про випадки несерйозних побічних реакцій лікарських засобів – протягом 15 діб, інформацію про випадки серйозних побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарських засобів – не пізніше 48 год.

Повідомлення про побічні реакції мідекаміцину (2003 р.) та вінпоцетину (2010 р.), що надійшли з України, стали підґрунтям генерації сигналу ВООЗ на ці лікарські засоби. Завдяки інформації, яка надійшла від лікарів України про побічні реакції ЛЗ у межах здійснення фармаконагляду, було прийнято важливі регуляторні рішення, зокрема про заборону застосування таких препаратів, як гемодез, еуфілін, де стабілізатором був етилендіамін, кава-кава, циметидин, таблетки фурациліну для внутрішнього застосування, комбіновані препарати диклофенаку та німесулід, резорбтивної дії, римонабанту, ефалізумабу, сибутраміну, розиглітазону [6]. В результаті здійснення фармаконагляду в Україні суттєво обмежено медичне застосування препаратів: гентаміцин, метамізол натрію (анальгін), німесулід, озельтамівір та ін.

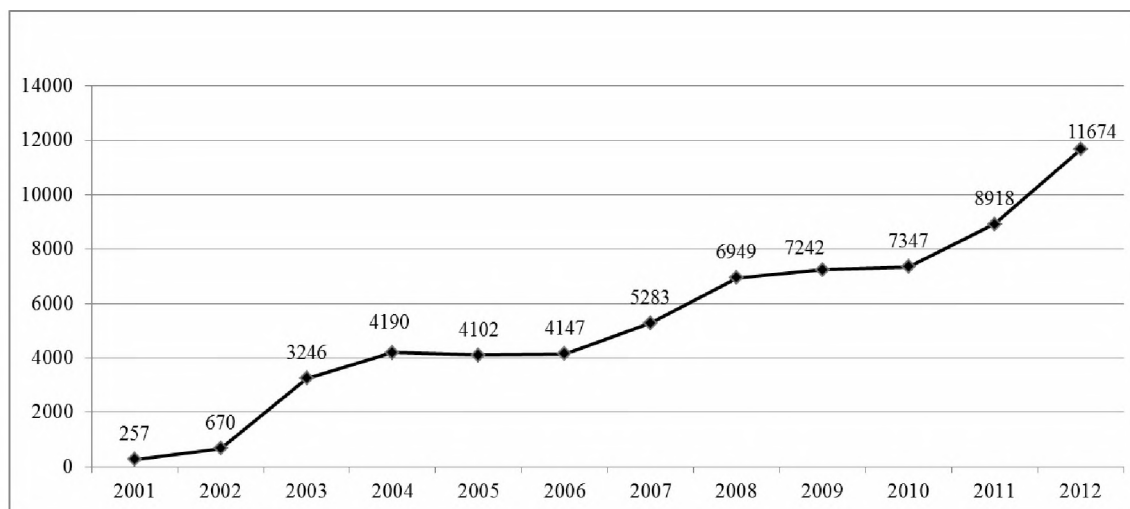


Рис. 2. Динаміка надходжень спонтанних повідомлень про побічні реакції ЛЗ від лікарів України (1996–2012 рр.).

Наказ МОЗ України від 29.12.2011р. № 1005 “Про внесення змін до наказу МОЗ України від 27.06.2006 р. № 898” вніс суттєві зміни щодо здійснення фармаконагляду, а саме:

- залучення у процес інформування про побічні реакції ліків усіх медичних працівників (лікарів, медичних сестер, фельдшерів, акушерів, провізорів, фармацевтів) та споживачів ліків чи їх представників;
- посилення ролі МОЗ як центрального органу виконавчої влади у сфері охорони здоров'я щодо здійснення фармаконагляду в лікувальному процесі та контролю за виконанням положень наказу;
- посилення вимог щодо здійснення фармаконагляду в ЗОЗ та на рівні управлінь охорони здоров'я шляхом удосконалення Державної статистичної звітності тощо.

Крім того, система фармаконагляду набула свого подальшого розвитку в нових напрямках роботи, задекларованих шляхом запровадження галузевих нормативно-правових актів:

1. Взаємодія з акредитаційними комісіями МОЗ Автономної Республіки Крим, управліннями охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, міських державних адміністрацій, міст. Києва та Севастополя з питань безпеки та ефективності застосування лікарських засобів при проведенні акредитації лікувальних закладів.

2. Участь у роботі атестаційних комісій лікарів лікувальних закладів, акредитаційних комісій, комісій з перевірки виконання ліцензійних умов лікувальних закладів.

3. Взаємодія з територіальними підрозділами Державної інспекції щодо контролю якості лікарських засобів з питань безпеки та ефективності застосування лікарських засобів.

4. Забезпечення розробки та проведення заходів щодо впровадження інформаційних технологій проведення моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я.

Подальше регулювання якості й безпеки використання лікарських засобів пов'язано з удосконаленням методів збору даних про побічні реакції та неефек-

тивність лікарських засобів, які впроваджували на фоні становлення і розвитку формулярної системи використання лікарських засобів в Україні. Як доповнення до методу спонтанних повідомлень, простому і недороговартісному, що дозволяв враховувати усі побічні реакції у всіх групах пацієнтів – госпіталізованих і амбулаторних хворих, як на рецептурні, так і на безрецептурні препарати, відмічали рідкісні й несподівані побічні реакції, а також механізм деяких побічних реакцій і груп ризику пацієнтів при застосуванні ліків, наказом МОЗ України від 31.08.2010 р. № 736 “Про заходи щодо впровадження моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я” впроваджено метод моніторингу відносно ефективності й безпеки лікарських засобів у період з 01.10.2010 р. до 01.05.2011р. Одним із регіонів для проведення апробації моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я Державної та комунальної форм власності визначено Тернопільську область. Виконання наказу передбачало створення інформаційної технології моніторингу стаціонарів, проведення навчального семінару для клінічних провізорів чи осіб, які відповідають за здійснення моніторингу стаціонару, проведення узагальнення та аналізу отриманих результатів апробації моніторингу стаціонарів у визначених регіонах, надання результатів апробації моніторингу стаціонарів у зазначених регіонах в МОЗ України.

Аналіз дієвості системи фармаконагляду в Україні, та зокрема у Тернопільській області, де з 2003 року функціонує регіональне відділення Департаменту післяреєстраційного нагляду лікарських засобів, за статистичними даними засвідчив стійку тенденцію до зростання кількості повідомлень про побічні дії лікарських засобів, які надходять до Державного експертного центру МОЗ України, особливо зростання темпів підвищення показника у 2012 році – 343 повідомлення на протигагу 1996–1999 рр. – одне повідомлення (рис. 3).

Активна реєстрація побічних реакцій лікарських засобів забезпечується сумісною роботою лікарів,

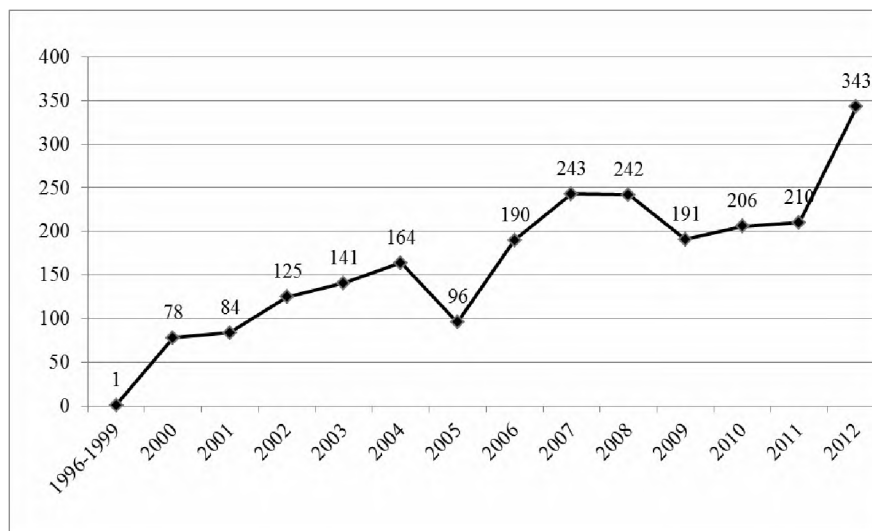


Рис. 3. Динаміка надходжень спонтанних повідомлень про побічні реакції ЛЗ від лікарів Тернопільської області (1996–2012 рр.).

клінічних провізорів/фармацевтів за адміністративної підтримки керівників закладів охорони здоров'я та органів регіонального управління системою охорони здоров'я Тернопільської області.

Створення та функціонування системи фармаконагляду в Україні та її діяльність на регіональному рівні є досить дієвим механізмом контролю за безпекою лікарських засобів на етапі їх застосування в широкій медичній практиці. Разом з тим, існуюча система фармаконагляду не в змозі повною мірою забезпечити принципи раціонального використання лікарських засобів, до яких, крім безпеки застосування лікарських засобів, слід додати їх ефективність, соціальну та економічну доступність, відсутність поліпрагмазії, раціональне використання обмежених ресурсів галузі тощо. Для вирішення цих питань має бути створена ефективна система стандартизації медичної допомоги за допомогою клінічних протоколів, медичних стандартів та формулярних керівництв, що будуються на строгій науковій основі.

Таким чином, результати проведеного аналізу дозволили констатувати, що у вітчизняній галузі охорони здоров'я, та зокрема Тернопільській області, запроваджена, набула свого розвитку і функціонує система фармаконагляду з метою забезпечення якості лікарських засобів та їх раціонального використання як інструмент збору та аналізу побічних дій та випадків неефективності лікарських засобів.

ВИСНОВКИ 1. В Україні з 1996 року впроваджено систему фармаконагляду за безпекою ЛЗ при їх медичному застосуванні, діяльність якої спрямована на збір, визначення та запобігання виникненню побічних реакцій чи проблем, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів. Аналіз діяльності цієї системи впродовж 1996–2012 рр. показав, що кількість повідомлень від лікарів України про побічні дії лікарських за-

собів зростає з 283 за період 1996–1998 рр. до 11 674 у 2012 році. Кількість повідомлень від лікарів Тернопільської області зростає з одного у 1996–1998 рр. до 343 в 2012 р., що свідчить про динаміку зростання дієвості системи фармаконагляду в Україні та у Тернопільській області зокрема.

2. Система фармаконагляду з безпеки застосування лікарських засобів, яку створено в Україні, є реально передумовою для створення ефективної системи стандартизації медичної допомоги (клінічних протоколів, медичних стандартів, формулярних керівництв), що покликана забезпечити раціональну фармакотерапію на принципах ефективності, соціальної і економічної доступності лікарських засобів, відсутності поліпрагмазії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Phillips D. P. Morbidity and mortality from medical errors: an increasingly serious public health problem / D. P. Phillips, C. C. Bredder // Annual Review of Public Health. – 2002. – № 23. – P. 135–150.
2. Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування : наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898.
3. Про затвердження Порядку проведення моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я : наказ МОЗ України від 24.07.2009 р. № 531.
4. Про затвердження Плану заходів щодо покращання здійснення після реєстраційного нагляду за безпекою та ефективністю лікарських засобів та моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я : наказ МОЗ України від 01.09.2009 р. № 654.
5. Про внесення змін до наказу МОЗ України від 27.06.2006 № 898 : наказ МОЗ України від 29.12.2011р. №1005.
6. Про розвиток фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я та функціонування системи фармаконагляду в Україні. – МОЗ України. – Київ, 2012. – 35 с.

Отримано 29.01.14

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ГЛУТАРГІНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ГЛУТАРГІНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ – За результатами обстеження 45 пацієнтів із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, асоційованою з *Helicobacter pylori*, до і після проведеного лікування дозволили виявити недостатній вплив антигелікобактерної терапії на показники пероксидації ліпідів, антиоксидантного захисту, метаболічної інтоксикації та вміст адипонектину в крові. Включення глутаргину в комплексну терапію викликає позитивну динаміку показників пероксидації ліпідів, антиоксидантного захисту, зменшення метаболічної інтоксикації та збільшення вмісту адипонектину в крові, що обґрунтовує доцільність застосування запропонованої схеми з метою підвищення ефективності лікування.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛУТАРГИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ – По результатам обследования 45 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* до и после проведенного лечения обнаружено недостаточное влияние антигеликобактерной терапии на показатели пероксидации липидов, антиоксидантной защиты, метаболической интоксикации и содержание адипонектина в крови. Включение глутаргина в комплексную терапию вызывает положительную динамику показателей пероксидации липидов, антиоксидантной защиты, уменьшение метаболической интоксикации и увеличение уровня адипонектина в крови, что обосновывает применения предложенной схемы для повышения эффективности лечения.

EFFICIENCY OF USING GLUTARGIN IN COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH DUODENAL ULCER – According to the results of examination of 45 patients with duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori* before and after treatment revealed a lack of effect of antihelicobacter therapy on indices of lipid peroxidation, antioxidant protection, metabolic intoxication and content of adiponectin in the blood. Introduction of glutargin in complex therapy is positive indicators of lipid peroxidation, antioxidant protection, reducing metabolic intoxication and increased adiponectin content in the blood, which proves the feasibility of the proposed scheme to improve the effectiveness of treatment.

Ключові слова: виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, глутаргін, адипонектин, лікування.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, глутаргин, адипонектин, лечение.

Key words: duodenal ulcer, glutargin, adiponectin, treatment.

ВСТУП В Україні однією із основних нозологій, що формують розповсюдженість і захворюваність хвороб органів травлення, є виразкова хвороба (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) [4]. Хворіють люди працездатного віку, що зумовлює тимчасову, а іноді й стійку втрату працездатності внаслідок розвитку ряду ускладнень [5, 6]. Одним з механізмів пошкоджувальної дії *Helicobacter pylori* (Hр) є активація процесів пероксидації ліпідів (ПОЛ) з пригніченням системи антиоксидантного захисту (АОЗ), що призводить до посилення факторів агресії з утворенням виразкового дефекту [2, 3]. Відомо, що адипонектин проявляє свій регулюючий вплив метаболічного процесу на рівні запальної реакції. Адипонектин інгібує експресію TNF- α

в макрофагах, адипоцитах, а також продукцію прозапальних цитокінів макрофагами. А гіпоадипонектинемія тісно пов'язана зі збільшенням рівня маркерів запалення, таких як С-реактивний білок. Адипонектин посилює NO-продукцію шляхом ферментної активації ендотеліальної NO-синтази і посиленням експресії цього фермента [7]. Глутаргін володіє широким спектром метаболічних фармакологічних ефектів завдяки його діючих речовин – солі глютамінової кислоти та аргініну. В реалізації цитопротекторних ефектів глутаргину відіграють важливу роль антиоксидантні властивості як самих амінокислот, так і їх метаболітів [1].

Метою роботи стало вивчення ефективності лікування хворих на ВХ ДПК шляхом застосування глутаргину в комплексі з антигелікобактерною терапією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Було обстежено 45 хворих на ВХ ДПК: 28 (62,2 %) чоловіків, 17 (37,8 %) жінок віком від 25 до 65 років. Діагноз встановлювали на основі клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. У першу групу увійшли 20 хворих, які отримували базову антигелікобактерну терапію впродовж 7–10 днів, а також антациди, спазмолітики. Другу групу склали 25 хворих, яким у комплексне лікування поряд з антигелікобактерною терапією включали препарат “Глутаргін” (аргініну глютамат, ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров’я”, м. Харків), який вводили внутрішньовенно краплинно по 10 мл 40 % розчину в 200 мл фізіологічного розчину впродовж 5 днів з наступним прийомом середника по 2 таблетки тричі на день впродовж 10 днів. Для оцінки ступеня гелікобактеріозу використовували дихальний тест з сечовиною (¹³C-УДТ). Стан ПОЛ оцінювали за вмістом у сироватці крові малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон'югатів, а стан системи АОЗ оцінювали за активністю в сироватці крові металовмісних ферментів трансферину та церулоплазміну. Розвиток синдрому метаболічної інтоксикації оцінювали за вмістом в сироватці крові середньомолекулярних пептидів (СМП). Вивчали вміст пептидних (СМП₂₅₄) та нуклеотидних (СМП₂₈₀) залишків у сироватці крові з наступним розрахунком нуклеотидно-пептидного індексу СМП280/СМП254. Вміст адипонектину в сироватці крові хворих визначали імуноферментним методом (ELISA) з комерційним набором “BioVendor” (Німеччина).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ За результатами досліджень динаміка клінічних проявів була більше вираженою у хворих на ВХ ДПК другої групи. Так, у 22 (88,0 %) пацієнтів другої групи зменшення клінічних синдромів захворювання відзначалося на 2 дні раніше, ніж у хворих першої групи. При ендоскопічному обстеженні у 22 (88,0 %) хворих другої групи відбулося загоєння виразкового дефекту слизової оболонки ДПК. Загоєння виразку відбулося у 12 (60,0 %) хворих першої групи, а в 11 (55,0 %) залишилися вогнища гіперемії і набряку. Отже, включення глутаргину в комплексне лікування хворих на

ВХ ДПК сприяє підвищенню клінічної ефективності лікування і поліпшує загоєння виразкових дефектів. При вивченні змін показників ПОЛ-АОЗ у хворих на ВХ ДПК першої групи під впливом базової терапії виявлено лише тенденцію до їх позитивної динаміки. При вивченні змін показників ПОЛ-АОЗ у хворих на ВХ ДПК другої групи під впливом комплексної терапії із включенням глутаргіну виявлено їх позитивну динаміку (табл. 1).

У вихідному стані виявлено зменшення вмісту адипонектину в 34 (94,4 %) з 36 (15 пацієнтів першої групи і 21 пацієнт другої груп) хворих на ВХ ДПК; у середньому він знижувався до $(6,17 \pm 0,59)$ нг/мл порівняно з таким показником у здорових $(14,62 \pm 1,30)$ нг/мл

($p < 0,05$). Вміст адипонектину в крові був меншим у чоловіків, ніж в жінок і складав $(4,85 \pm 3,66)$ нг/мл і $(7,39 \pm 0,61)$ нг/мл відповідно ($p < 0,05$), що, на нашу думку, могло бути однією з причин більш частого розвитку ВХ ДПК саме у чоловіків.

Встановлено, що у хворих з рецидивним перебігом захворювання вміст адипонектину в крові був нижчим за такий показник у пацієнтів з тривалими ремісіями на 25,8 % ($p < 0,05$), що вказує на захисний вплив адипонектину на перебіг ВХ ДПК. Оцінка результатів проведеного лікування дозволила встановити, що у хворих першої групи вміст адипонектину практично не змінився, порівняно з вихідним рівнем ($p > 0,05$), а у хворих другої групи він вірогідно збільшився ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 1. Динаміка показників ПОЛ-АОЗ і метаболічної інтоксикації у пацієнтів із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки під впливом базової терапії та з включенням глутаргіну ($M \pm m$)

Показник	Група хворих				
	здорові (n=20)	перша (n=20)		друга (n=25)	
		1	2	1	2
МДА (ммоль/л)	$65,42 \pm 3,15$	$94,68 \pm 6,70''$	$86,22 \pm 5,16''$	$98,12 \pm 6,93''$	$76,85 \pm 5,13''$ **
ДК (ум. од.)	$1,38 \pm 0,07$	$2,05 \pm 0,14''$	$1,83 \pm 0,15''$	$2,18 \pm 0,15''$	$1,90 \pm 0,09''$ **
Церулоплазмін (ум. од.)	$25,74 \pm 1,03$	$42,86 \pm 3,52''$	$38,59 \pm 2,09''$	$46,07 \pm 3,92''$	$35,08 \pm 2,49''$ **
Трансферин (ум. од.)	$0,160 \pm 0,01$	$0,125 \pm 0,012''$	$0,134 \pm 0,012''$	$0,122 \pm 0,012''$	$0,139 \pm 0,010''$ *
СМП ₂₅₄ (ум. од.)	$0,206 \pm 0,009$	$0,282 \pm 0,017''$	$0,260 \pm 0,019''$	$0,269 \pm 0,017''$	$0,225 \pm 0,018''$ **
СМП ₂₈₀ (ум. од.)	$0,286 \pm 0,02$	$0,347 \pm 0,025''$	$0,322 \pm 0,027''$	$0,332 \pm 0,024''$	$0,291 \pm 0,03$
СМП ₂₈₀ / СМП ₂₅₄	$1,41 \pm 0,09$	$1,23 \pm 0,08''$	$1,24 \pm 0,09''$	$1,24 \pm 0,12''$	$1,29 \pm 0,13''$ *

Примітки: 1) 1 – до лікування; 2 – після лікування;

2) * – вірогідність відмінності до і після лікування, $p < 0,05$;

3) " – вірогідність відмінності від показників у здорових, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Динаміка вмісту в крові адипонектину до та після проведеного лікування

Група обстежених	До лікування (нг/мл)	Після лікування
Здорові (n=10)	$14,62 \pm 1,30$	–
Хворі першої групи (n=15)	$6,17 \pm 0,59$	$(7,58 \pm 0,82)$ нг/мл "
Хворі другої групи (n=21)	$6,17 \pm 0,59$	$(11,46 \pm 0,85)$ нг/мл **

Примітки: 1) * – вірогідність відмінності до і після лікування, $p < 0,05$;

2) " – вірогідність відмінності від показників у здорових, $p < 0,05$.

ВИСНОВОК Включення глутаргіну в комплексну терапію хворих на ВХ ДПК сприяє підвищенню клінічної ефективності лікування, поліпшує загоєння виразкових дефектів слизової оболонки і викликає позитивну динаміку показників ПОЛ-АОЗ, зменшення метаболічної інтоксикації та збільшення вмісту адипонектину в крові, що обґрунтовує доцільність застосування запропонованої схеми з метою підвищення ефективності лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О. Я. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 2(12). – С. 85–89.

2. Барчук М. А. Динаміка показників перекисного окислення ліпідів та ферментної ланки антирадикального захисту під впливом лікування пацієнтів з виразковою хворобою / М. А. Барчук, І. А. Прилепова // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 2(8). – С. 59–61.

3. Будкова Е. А. Иммуноперекисные нарушения у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Е. А. Будкова, Н. П. Шафер, Т. А. Кутепова // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 5. – С. 36.

4. Передерий В. Г. Проблема лечения язвенной болезни остаётся актуальной / В. Г. Передерий // Здоров'я України. – 2003. – № 4. – С. 19–21.

5. Передерий В. Г. Маастрихтский консенсус IV – 2010: основные положения и их актуальность для Украины / В. Г. Передерий, С. М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 6. – С. 133–136.

6. Malfertheiner P. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. A. O'Morain // Florence Consensus Report. Gut. – 2012. – № 61(5). – P. 646–664.

7. Ouchi N. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease / N. Ouchi, S. Kihara, T. Funahashi // Curr. Opin Lipidol. – 2003. – Vol.14, N 6. – P. 561–566.

Отримано 16.01.14

ПРОЗАПАЛЬНІ Й ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЦИТОКИНИ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ

ПРОЗАПАЛЬНІ Й ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЦИТОКИНИ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ – Досліджено цитокіновий профіль сироватки крові 30 хворих на ГРВІ за допомогою ІФА. У гострому періоді хвороби встановлено зростання вмісту прозапальних інтерлейкінів (IL-2, IL-6, TNF- α) і зниження протизапального IL-4. В період ранньої реконвалесценції відзначено тенденцію до нормалізації досліджуваних показників.

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ – Изучен цитокіновий профіль сыворотки крови 30 больных ОРВИ с помощью ИФА. В остром периоде болезни установлено повышение содержания провоспалительных интерлейкинов (IL-2, IL-6, TNF- α) и снижение противовоспалительного IL-4. В период ранней реконвалесценции отмечена тенденция к нормализации изучаемых показателей.

PRO-INFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE CERUM OF PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS – There was studied the cytokine profile in 30 patients with acute respiratory viral infection by using ELISA. In the acute phase of the disease was increase the content of pro-inflammatory interleukins (IL-2, IL-6, TNF- α) and decreased anti-inflammatory IL-4. During early reconvalescence was marked recovery of the studied parameters but without achieving standards.

Ключові слова: ГРВІ, інтерлейкіни, IL-2, IL-6, TNF- α , IL-4.

Ключевые слова: ОРВИ, интерлейкины, IL-2, IL-6, TNF- α , IL-4.

Key words: ARVI, interleukins, IL-2, IL-6, TNF- α , IL-4.

ВСТУП Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) належать до найбільш поширених інфекційних хвороб людини; близько 30–50 % населення щонайменше один раз на рік хворіє на одну з цих інфекцій [1, 2].

Система цитокінів – універсальна поліморфна регуляторна мережа медіаторів, що контролює процеси проліферації, диференціювання, апоптозу та функціональної активності клітинних елементів у кровотворній, імунній та інших системах організму [1]. Інтерлейкіни поділяють на прозапальні, до яких належать IL-1 α , -1 β , -2, -6, -8, -11, TNF- α і протизапальні, представниками яких є IL-4, -10, -13 [3–5].

Досліджень, присвячених з'ясуванню ролі цитокінів у хворих на грип та інші ГРВІ, в доступній нам літературі мало. У пацієнтів з грипом і ГРВІ встановлено тенденцію до підвищення TNF- α , IL-2 у сироватці крові в гострому періоді захворювання [6].

Метою роботи стало дослідити вміст про- і протизапальних цитокінів у крові хворих на ГРВІ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Спостерігали 30 хворих на ГРВІ. Чоловіків було 60 %, жінок – 40 %. За ступенем тяжкості пацієнтів поділили таким чином: тяжкий перебіг хвороби був у 16 (53,3 %), середньотяжкий – у 14 (46,7 %). Перебіг ГРВІ ускладнився пневмонією у 4 (13,3 %) осіб. За віком хворих поділили так: до 20 років – 9 (30,0 %) осіб, 21–40 – 13 (43,3 %), 41 рік і більше – 8 (26,7 %). Більшість пацієнтів була госпіталізована з 1-го до 4-го дня хвороби, 8 – після 5-ї доби.

Контролем слугували 15 здорових осіб, які за віком і статтю суттєво не відрізнялися.

Етіологічне розшифрування діагнозу ГРВІ проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на віруси респіраторної групи (апарат Rotor-Gene 6000, тест-системи фірми “АмплиСенс”, Росія).

Цитокіни різних класів (IL-2, -4, -6, TNF- α) у сироватці крові визначали методом ІФА (тест-системи “Вектор-Бест”, Новосибірськ, Росія). Дослідження здійснювали в динаміці, першу сироватку забирали у день госпіталізації, другу – через 7–10 днів. Обстеження проводили в міжкафедральній науковій клінічній лабораторії та лабораторії досліджень інфекційних хвороб ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA. Отримані дані опрацьовані методом варіаційної статистики (середнє квадратичне відхилення і непараметричний метод Уїл-коксона–Манна–Уїтні).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При комплексному обстеженні 30 хворих на ГРВІ методом ПЛР виявлено такий спектр збудників: RS-вірус – у 14 (46,7 %), метапневмовірус – в 12 (40,0 %), вірус парагрипу – 1–4 – у 26 (86,7 %), коронавірус – в 15 (50,0 %), риновірус – у 5 (16,7 %), вірус грипу А/Н1N1sw – в 10 (33,3 %), грипу В – у 6 (20,6 %). У 22 (73,3 %) осіб виявлено різні поєднання збудників, по 2–8 одночасно.

Суттєвої різниці між показниками усіх досліджуваних цитокінів і видом вірусів встановити не вдалося, проте рівень цитокінів залежав від кількості знайдених видів збудників. Найвищі рівні прозапальних IL-2, IL-6, TNF- α і найнижчі – протизапального IL-4 визначено в осіб з поєднанням вірусів у кількості 5 і більше порівняно з моноінфекцією.

Відмічено відмінності значень показників про- і протизапального IL-залежно від віку та статі пацієнтів. Найвищі концентрації всіх досліджуваних інтерлейкінів спостерігали в осіб віком до 20 років. У жінок всіх вікових груп рівень IL-2 в гострому періоді хвороби був вищим, ніж у чоловіків – (39,7 \pm 4,1) проти (25,1 \pm 2,7) пг/мл, $p < 0,01$, IL-6 склав відповідно (29,2 \pm 3,1) та (20,7 \pm 2,9) пг/мл, $p < 0,05$. Суттєвої відмінності значень IL-4 і TNF- α не було.

Аналіз отриманих даних показав, що в гострий період захворювання у сироватці крові пацієнтів відбулося підвищення рівнів усіх прозапальних цитокінів ($p < 0,001$), а саме: IL-2 – у 8, IL-6 – у 39, TNF- α – у 9 разів щодо здорових. Вміст протизапального IL-4 знизився в 1,6 рази ($p < 0,001$).

У всіх хворих концентрація прозапальних IL у період ранньої реконвалесценції знижувалась ($p < 0,001$), але залишалась на високому рівні, недосягаючи показників здорових осіб (табл. 1). Разом з тим, рівень

Таблиця 1. Концентрація IL-2, IL-6, TNF- α , IL-4 у сироватці крові хворих на ГРВІ (M \pm m)

Показник, пг/мл	Хворі		Здорові особи (n=15)
	при госпіталізації (n=30)	через 7–10 днів (n=30)	
IL-2	34,39 \pm 3,62*	8,51 \pm 0,77*,**	4,18 \pm 0,15
IL-6	26,83 \pm 2,58*	2,95 \pm 0,43*,**	0,68 \pm 0,05
TNF- α	27,10 \pm 2,13*	4,62 \pm 0,31*,**	2,95 \pm 0,02
IL-4	1,30 \pm 0,13*	3,46 \pm 0,26*,**	2,17 \pm 0,05

Примітки: 1) * – достовірна різниця ($p < 0,01$ – $0,001$) показників порівняно з практично здоровими особами;

2) ** – між показниками при госпіталізації і у ранню реконвалесценцію.

протизапального IL-4 достовірно підвищився – у 2,6 раза щодо вихідного рівня; відновлення відбулось навіть з перевищенням в 1,5 раза показника здорових осіб – до (3,40 \pm 0,25) пг/мл ($p < 0,001$), що свідчить про зниження активності запального процесу і високий рівень активації протизапальних механізмів імунного захисту в реконвалесценції [7].

Встановлено залежність між рівнем досліджуваного показників і тяжкістю захворювання (табл. 2).

У гострому періоді ГРВІ рівень прозапальних цитокінів зростає залежно від тяжкості захворювання і був достовірно вищим при тяжкому перебігу. Показники вказаних цитокінів у періоді реконвалесценції не залежали від тяжкості й не відрізнялись між собою, за винятком IL-2, відновлення якого при тяжкому перебігу недуги було більш сповільненим. Зміни вмісту IL-4 від тяжкості захворювання не залежали.

Концентрація прозапальних IL-2, IL-6, TNF- α і протизапального IL-4 у хворих на грип та інші ГРВІ, уск-

ладнені пневмонією, не відрізнялась від такої у хворих з неускладненим перебігом недуги.

Отже, у хворих на ГРВІ в гострий період захворювання продукція прозапальних цитокінів збільшується, а протизапальних – пригнічена. Більше вираження змін характерне прозапальному IL-2, що свідчить про інтенсивність запальних та імунних процесів, які супроводжують розвиток захворювання різного ступеня тяжкості, що можна вважати адекватною відповіддю організму. В процесі одужання синтез IL-2, IL-6, TNF- α зменшується паралельно з регресією клінічних симптомів, хоча і залишається підвищеним, що свідчить про незавершеність запального процесу. Рівень протизапального IL-4 у динаміці захворювання також проявляє тенденцію до нормалізації, тобто збільшується, особливо при тяжкому перебігу недуги, що може свідчити про структурну перебудову імунної відповіді в бік протизапальної спрямованості й про корекцію імунотропної реакції організму через систему цитокінів [7, 8].

Таблиця 2. Рівень цитокінів у хворих на ГРВІ залежно від тяжкості захворювання (M \pm m)

Показник (пг/мл)	Здорові особи (n=15)	Перебіг середньої тяжкості (n=14)		Тяжкий перебіг (n=16)	
		до лікування	через 7-10 днів	до лікування	через 7-10 днів
		1	2	3	4
IL-2	4,18 \pm 0,15	18,45 \pm 1,87 $p_{1-2} < 0,001$	6,65 \pm 0,71 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	48,34 \pm 4,15 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$	10,15 \pm 1,18 $p_{1-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,001$
IL-6	0,68 \pm 0,05	14,24 \pm 0,71 $p_{1-2} < 0,001$	3,77 \pm 0,76 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	37,84 \pm 2,52 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$	2,23 \pm 0,41 $p_{1-5} > 0,05$ $p_{3-5} > 0,05$ $p_{4-5} < 0,001$
TNF- α	2,95 \pm 0,02	15,94 \pm 0,97 $p_{1-2} < 0,001$	5,00 \pm 0,56 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	36,92 \pm 1,44 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$	4,29 \pm 0,31 $p_{1-5} < 0,05$ $p_{3-5} > 0,05$ $p_{4-5} < 0,001$
IL-4	2,17 \pm 0,05	1,44 \pm 0,202 $p_{1-2} < 0,001$	3,58 \pm 0,34 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$	1,18 \pm 0,15 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} > 0,05$	3,34 \pm 0,40 $p_{1-5} < 0,01$ $p_{3-5} > 0,05$ $p_{4-5} < 0,001$

ВИСНОВКИ У гострому періоді ГРВІ встановлено підвищення рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові IL-2, IL-6, TNF- α – відповідно у 8, 39 і 9 разів щодо норми ($p < 0,001$), вміст яких зростає залежно від тяжкості захворювання і кількості видів збудників у поєднанні. В ранній реконвалесценції відзначено їх зниження ($p < 0,01$ – $0,001$), однак нормалізації не наставало. Показники протизапального IL-4 в гострому періоді знижені в 1,6 раза щодо норми ($p < 0,01$). Пригнічення було більш виражене під впливом комбі-

нації вірусів. У ранній реконвалесценції збільшення концентрації цитокіну відбулось навіть з перевищенням в 1,5 раза показника здорових осіб.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гострі респіраторні вірусні інфекції / [М. А. Андрейчин, В. П. Малий, Л. Я. Ковальчук та ін.]. – Тернопіль : ТДМУ, 2011. – 304 с.
2. Возианова Ж. И. Дифференціальна діагностика респіраторних інфекцій / Ж. И. Возианова, Н. М. Ковалева // Сучасні інфекції. – 2000. – № 2. – С. 11–15.

3. Маркелова Е. В. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях / Е. В. Маркелова, А. В. Костюшко, В. Е. Красников // Тихоокеанский мед. журн. – 2008. – № 3. – С. 24–29.
4. Симбирцев А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9–17.
5. Бережная Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н. М. Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 26–34.
6. Могиленець О. І. Вміст α -інтерферону та інтерлейкіну-2 в сироватці крові хворих на грип та гострі респіраторні захворювання / О. І. Могиленець, Г. О. Соломенник // Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і спеціалістів (Харків, 20 жовтня 2006 р.). – Харків, 2006. – С. 68.
7. Armstrong L. Christie Increased expression of functionally active membrane-associated Tumor Necrosis Factor in Acute Respiratory Distress Syndrome / L. Armstrong, D. R. Thickett, S. J. Christie // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2000. – Vol. 1, № 22. – P. 68–74.
8. Rakhmankulova Z. Cytokine profile in newborn children with intrauterine infections / Z. Rakhmankulova // Medical and Health Sci. J. – 2010. – Vol. 2. – P. 22–26.

Отримано 28.01.14

УДК 611.316:612.313.3.

©Н. О. Гевкалюк, К. М. Косенко

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

Інститут стоматології Академії медичних наук України

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ВЕЛИКИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ПРИ ГРИПІ

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ВЕЛИКИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ПРИ ГРИПІ – Ми провели морфологічне дослідження структурно-функціональних змін великих слинних залоз людини при грипі. Матеріалом дослідження слугували великі слинні залози, взяті після розтину в людей, які померли від тяжкої форми негоспітальної пневмонії. Зразки матеріалу фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну, виготовляли парафінові, епоксидні блоки, отримували тонкі зрізи. Проводили загальні гістологічні забарвлення гематоксилином та еозином і гістологічні забарвлення ШИК-альціановим синім і ШИК-альціановим синім+ за Бергманом, імуногістохімічні дослідження з використанням маркера CD-68. У результаті проведених досліджень встановлено структурні зміни у слинних залозах, що характеризуються зменшенням кількості функціонуючих залоз, ураженням секретуючих епітеліальних клітин, дистрофією серозних муцинозних гландулоцитів, проліферацією протокового епітелію, нерівномірним розширенням вивідних протоків, заповнених секретом, обтурацією вивідних протоків білково-слизистими масами, атрофією кінцевих протокових відділів. Крім того, структурно-функціональні порушення імунологічного лімфоепітеліального бар'єра у міжчасточкових протоках слинних залоз, очевидно, супроводжуються пригніченням механізмів вироблення і транспорту імуноглобулінів різних класів. Вказні структурно-функціональні зміни слинних залоз і зумовлюють зниження продукції слини – саливації та порушення її відтоку, що спостерігається при гострих респіраторних вірусних інфекціях, зокрема при грипі.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ БОЛЬШИХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ГРИППЕ – Мы провели морфологическое исследование структурно-функциональных изменений больших слюнных желез человека при гриппе. Материалом для исследования служили большие слюнные железы, взятые после вскрытия у людей, умерших от тяжелой формы негоспитальной пневмонии. Образцы материала фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, изготавливали парафиновые, эпоксидные блоки, получали тонкие срезы. Проводили общую гистологическую окраску гематоксилином и еозином и гистологическую окраску ШИК-альциановым синим и ШИК-альциановым синим+ по Бергману, иммуногистохимическое исследование с использованием маркера CD-68. В результате проведенных исследований установлено структурные изменения в слюнных железах, которые характеризуются уменьшением количества функционирующих желез, поражением секреторных эпителиальных клеток, дистрофией серозных муцинозных гландулоцитов, пролиферацией протокового эпителия, неравномерным расширением выводящих протоков, заполненных секретом, обтурацией выводящих протоков белково-слизистыми массами, атрофией концевых протоковых отделов. Кроме того, структурно-функциональные нарушения иммунологического лимфоэпителиального барьера в междольковых протоках слюнных желез, очевидно, сопровождаются угнетением механизмов выработки и транспорта иммуноглобулинов разных классов. Указанные структурно-функциональные изменения слюнных желез и обуславливают снижение продукции слюны – саливации и нарушение ее оттока, что наблюдается при острых респираторных вирусных инфекциях, в частности при гриппе.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF LARGE SALIVARY GLANDS IN INFLUENZA – Morphological study of structural and functional changes of large salivary glands in human flu was conducted. Research materials were large salivary glands

taken after the autopsy, of people who died of acute form of pneumonia. Samples of the material were fixed in 10 % neutral formalin solution, made paraffin, epoxy blocks, got thin slices. General histological staining with hematoxylin-eosin and histological SHICK altsyan blue and blue- altsyan + per Bergman, immunohistochemical studies using marker CD-68 were conducted. Structural changes in salivary glands, characterized by a decrease in the number of functioning glands secreting lesions of epithelial cells, serous mucinous degeneration granulocytes, proliferation of ductal epithelium, uneven extensioned ducts filled with secret obturation proteins and mucous masses atrophy end ductal branches were found as a result of studies. In addition, structural and functional disturbances of the immune barrier in limfoepithelic interlobular ducts of the salivary glands, apparently accompanied by inhibition of the production and transport mechanisms of different immunoglobulin classes. Structural and functional changes in salivary glands that causes decreased production of saliva - salivation and violation of the outflow observed in acute respiratory viral infections such as the flu were shown.

Ключові слова: великі слинні залози, структурно-функціональні зміни, сіаладеніт.

Ключевые слова: большие слюнные железы, структурно-функциональные изменения, сиаладенит.

Key words: large salivary glands, structural and functional changes, sialadenit.

ВСТУП Відомо, що слинні залози здійснюють велику кількість функцій (екскреторну, інкреторну, імунну). Завдяки вмісту протимікробних сполук, окремих прозапальних та імунорегуляторних цитокінів, секреторного імуноглобуліну А досягається забезпечення місцевого імунітету слизової оболонки порожнини рота [1, 5, 6]. Встановлено, що більшість інфекційних захворювань супроводжується порушенням секреції слинних залоз – зменшенням або тимчасовим припиненням виділення слини залозою, з чим, очевидно, і пов'язане ослаблення системи місцевого імунітету при ГРВІ, грипі [2, 4, 5, 7].

Вивчення структури та функцій слинних залоз, їх регенераторних та адаптивних потенцій, змін у процесі розвитку соматичних захворювань, порушень при інфекційних захворюваннях в останні роки посідає важливе місце у спеціальній літературі [1, 2, 8, 9]. Однак, не дивлячись на численні дослідження слинних залоз, які проводять на сучасному етапі, питання про їх структурні зміни при респіраторних вірусних інфекціях залишаються остаточно не вирішеними.

Метою дослідження стало проведення комплексного морфологічного дослідження структурно-функціональних змін слинних залоз при грипі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Матеріалом дослідження слугували великі слинні залози – привушні, піднижньощелепні та під'язикові, взяті після розтину у людей, які померли від тяжкої форми негоспітальної пневмонії в період осінньо-зимового епідемічного підйому грипу А (H1N1) в Україні у Полтавській психіатричній лікарні ім. Мальцева І. М., в яких на підставі проведе-

ного патоморфологічного аналізу було встановлено, що смерть стала наслідком розвитку легеневої недостатності та вірусного ураження легень за відсутності ознак бактерійного ураження. Правомірність діагнозу грипу або грипозної пневмонії, спричиненої вірусом грипу А (H1N1), у померлих підтверджено згідно з критеріями Міжнародної статистичної класифікації хвороб десятого перегляду [3].

Забрані зразки матеріалу фіксувалися у 10 % розчині нейтрального формаліну. Виготовляли парафінові чи епоксидні блоки, з яких отримували тонкі зрізи. З епоксидних блоків отримували напівтонкі зрізи, що забарвлювались толуїдиновим синім. На парафінових зрізах проводили загальні гістологічні забарвлення гематоксилином та еозином та гістологічні забарвлення ШИК-альціановим синім і ШИК-альціановим синім+ за Бергманом та імуногістохімічні дослідження з використанням маркера CD-68. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Як показали наші клінічні дослідження, захворювання на грип, ГРВІ супроводжуються гострим сіаладенітом різної форми тяжкості, що клінічно проявляється погіршенням загального стану хворого, підвищенням температури тіла, порушенням апетиту, сну. Зниження саливації варіює від незначного при легкій формі ГРВІ, грипу на ранніх стадіях захворювання до вираженого чи припинення його при збільшенні тяжкості захворювання.

Місцево відмічали ознаки змін слинних залоз різного ступеня вираження – від серозного запалення навколо вивідних проток слинних залоз при легкій формі сіаладеніту до гнійного розплавлення і некрозу слинної залози при тяжкому перебігу. Як правило, в патологічний процес втягаються всі слинні залози – привушні, під'язикові, підщелепні, малі слинні залози, що характеризується зміною розмірів залоз і зменшенням кількості слини. Причому збільшення слинних залоз може носити як односторонній, так і двосторонній характер; зміни розмірів варіюють від незначного до вираженого, при цьому пальпаторно визначається неоднорідність структури залози, болючість при пальпації.

Проведені нами комплексні морфологічні дослідженнями структурно-функціональної організації слинних залоз при респіраторній вірусній інфекції показали їх структурні зміни. Так, у початковій стадії сіаладеніту морфологічно розвивається ексудативно-некротичне запалення, яке характеризується поряд із дифузними гнійними інфільтратами в стромі дистрофічними змінами glanduloцитів ацинусів.

При гістохімічному забарвленні Бергман-ШИК-альціановим синім ацинуси містять слизові гранули ШИК-позитивного секрету. При цьому їх ядра зміщуються до базальної мембрани, а просвіт ацинусів майже повністю заповнений слизом (рис. 1). Мікроскопічне дослідження ацинусів при цьому запаленні виявило, що частина серозних муцинозних glanduloцитів підлягає слизовій дистрофії, при якій в цитоплазмі клітин відмічається накопичення ШИК-позитивної зернистості із збереженням ядер клітин. Відмічається наявність змішаного слизового білкового секрету.

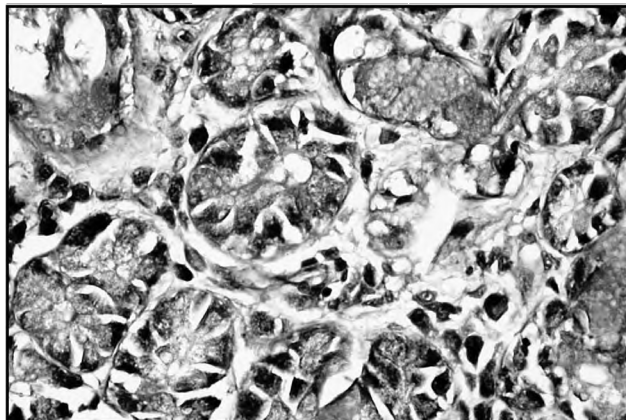


Рис. 1. Лімфо-, гістоцитарна інфільтрація сполучної тканини ацинуса змішаного типу. Забарвлення ШИК-альціановим синім+ за Бергманом. x 1000.

Спостерігається також атрофія ацинусів і вставних проток, на фоні розростання сполучної тканини виявляється заповнення просвіту посмугованої протоки великими епітеліальними призматичними клітинами. Вони мають велике ядро, часто з фігурами мітозів. Крім того, відмічається розростання поліморфних міо-епітеліальних клітин як під базальною мембраною, так і за її межами (рис. 2).

Поряд з цим, слизисті відділи збільшені за рахунок гіпертрофії окремих мукоцитів. При цьому серозні клітини, що виділяють білок, містять блідо-рожеві гранули, разом з тим, як мукоцити заповнені ШИК-позитивним секретом (рис. 3).

На відміну від ацинусів, навколо серозних муцинозних проток відмічається дифузна лімфоцитарна інфільтрація, що, очевидно, зумовлює вихід білкового секрету в просвіт протоки. При некрозі glanduloцитів їх ядра пікнотизуються і повністю зникають. Слизисті відділи збільшені за рахунок гіпертрофії окремих мукоцитів, вивідні протоки нерівномірно розширені, заповнені секретом. Епітелій проток знаходиться в стані проліферації, у результаті чого їх просвіт звужується, що утруднює або унеможлиблює відтік секрету.

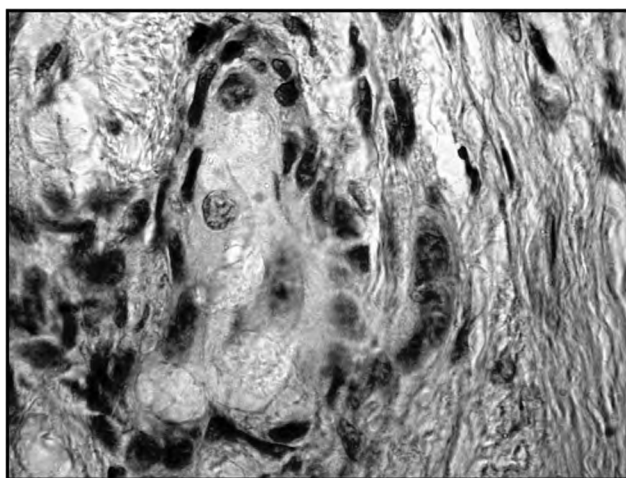


Рис. 2. Розростання поліморфних міоепітеліальних клітин. Забарвлення гематоксилином та еозином. Об. x 40, ок. x 10.

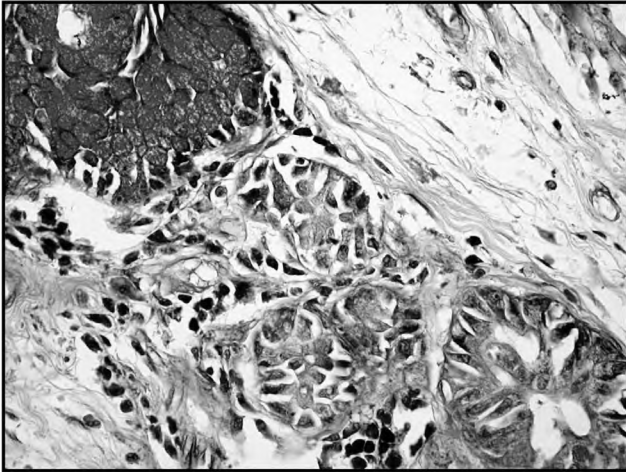


Рис. 3. Стромальна лімфо-, гістоцитарна інфільтрація навколо серозних ацинусів. Забарвлення ШИК-альціановим синім+ за Бергманом. x 200.

Проведені імуногістохімічні дослідження багатоядерного миготливого епітелію міжчасточкової протоки з використанням маркера CD-68 показали, що миготливі клітини на своїй поверхні мають війки, які закріплюються у цитоплазмі базальними ніжками. Ядра цих клітин мають витягнуту форму і розміщуються поблизу апікальної поверхні цитоплазми. Келихоподібні клітини в цитоплазмі містять світлі пінисті вакуолі та їх ядра зміщуються до базальної мембрани. Короткі та довгі вставні клітини розміщуються безпосередньо на базальній мембрані. Слід також зазначити, що між латеральними поверхнями окремих келихоподібних та миготливих клітин виявляються електронно-щільні білкові декомпозити, які можна розцінювати як продукт секрету плазмоцитів та підлеглих до епітеліальноклітинних інфільтратів. Слід відзначити, що за рахунок вищевказаних патологічних процесів у просвіті протоки спостерігається накопичення слизових та фібринозних структур. Навколо ацинусів відмічаються поодинокі лімфо-плазмоцитарні інфільтрати.

Ураження посмугованих вставних проток слинних залоз постійно спостерігається при гнійно-некротичному сіаладеніті. Структурно-функціональна особливість посмугованої протоки пов'язана з наявністю в ній онкоцитів, які поряд з численними мітохондріями містять нейросекреторні гранули типу В, що виконують ендокринну функцію слинної залози, інкретуючи секрет в мікроциркуляторне русло. При цьому в клітинах проток виявляються багаточисельні фігури мітозів, за рахунок чого здійснюється проліферація епітеліоцитів, що звужує просвіт проток.

Проведеним нами гістохімічним дослідженням вивідних проток слинної залози встановлено, що багаторядний миготливий епітелій складається з війчатих клітин, які забезпечують рух слизового секрету келихоподібних клітин (забарвлюється ШИК+тіаміном в рожевий колір), а також коротких і довгих вставних клітин. Привертає увагу те, що під базальною мембраною протоки відсутні плазмоцити, які синтезують неактивну форму Ig A, активація якого відбувається

при переході через цитоплазму епітеліальних клітин. Слід також зазначити, що навколо міжчасточкових вивідних проток привушної слинної залози не спостерігається характерних скупчень лімфоїдної тканини, що свідчить про порушення синтезу імуноглобулінів А та G.

Отже, порушення відтоку слини розвивається внаслідок структурних змін у вивідних протоках слинних залоз внаслідок проліферації протокового епітелію, нерівномірним розширенням вивідних проток, заповнених секретом, обтурації проток білково-слизистими масами, атрофії кінцевих протокових відділів. Крім того, порушуються механізми вироблення і транспорту імуноглобулінів різних класів.

ВИСНОВОК Зменшення кількості слини при грипі, ГРВІ зумовлено кількома факторами – зниженням її продукції (салівації), в основі якого лежить зменшення кількості функціонуючих слинних залоз, ураження секретуючих епітеліальних клітин, дистрофія серозних муцинозних glandулоцитів, та порушенням відтоку, що розвивається внаслідок структурних змін у вивідних протоках слинних залоз, проліферації протокового епітелію, нерівномірним розширенням вивідних проток, заповнених секретом, їх обтурації білково-слизистими масами, атрофії кінцевих протокових відділів. Крім того, структурно-функціональні порушення імунологічного лімфоепітеліального бар'єра у міжчасточкових протоках слинних залоз, очевидно, супроводжуються пригніченням механізмів вироблення і транспорту імуноглобулінів різних класів, що, у свою чергу, приводить до пригнічення місцевого імунітету порожнини рота та проникнення інфекційних агентів.

Перспективи подальших досліджень У ході подальших досліджень буде вивчено ембріогенез слинних залоз людини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Быков В. Л. Функциональная морфология и гистогенез органов полости рта / В. Л. Быков. – СПб., 2005. – 285 с.
2. Вавилова Т. П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта / Т. П. Вавилова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 205 с.
3. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. Десятий перегляд. – ВООЗ, Женева, 1998. – 571 с.
4. Пальцев М. А. Патологическая анатомия (в 2-х томах) / Пальцев М. А., Аничков Н. М. – М. : Медицина, 2001. – 347 с.
5. Петрищев Н. Н. Клиническая патофизиология для стоматологов / под ред. проф. Петрищева Н. Н., проф. Ореховой Л. Ю. – М., 2002. – 95 с.
6. Самусев Р. П. Атлас по цитологии, гистологии и эмбриологии : учеб. пособ. для студентов высш. мед. учеб. заведений / Р. П. Самусев, Г. И. Пупышева, А. В. Смирнов; под ред. Р. П. Самусева. – М. : ООО "Издательский дом "О НИКС 21 век": ООО "Издательство "Мир и образование", 2004. – 400 с.
7. Слюнные железы. Биохимия, физиология, клинические аспекты /Л. М. Тарасенко, Г. А. Суханова, В. П. Мищенко, К. С. Непорада. – Томск : Изд-во "НТЛ", 2002. – 124 с.
8. Rabinov J. R. Imaging of salivary gland pathology / J. R. Rabinov // Radiol. Clin. North 5Am. – 2000. – Vol. 7. – P. 1047–1057.
9. Yousem D. M. Major salivary gland imaging / D. M. Yousem, M. A. Kraut, A. A. Chalian // Radiology. – 2008. – Vol. 216. – P. 19–29.

Отримано 28.01.14

КОРЕКЦІЯ НАТРІЙУРЕТИЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА СУПУТНЬОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

КОРЕКЦІЯ НАТРІЙУРЕТИЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА СУПУТНЬОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ – У роботі проведено дослідження натрійуретичної дисфункції у хворих з артеріальною гіпертензією та супутньою серцевою недостатністю із застосуванням, окрім базової терапії, селективного інгібітора і_f-каналів клітин синусового вузла серця івабрадину. Встановлено, що пацієнтам з артеріальною гіпертензією без серцевої недостатності характерні менш виражені зміни у системі натрійуретичних пептидів. Додаткове застосування, окрім базової терапії, івабрадину, окрім зниження частоти серцевих скорочень, сприяє нормалізації рівня NT-про BNP сироватки крові у хворих з артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю.

КОРЕКЦИЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ – В работе проведено исследование натрийуретической дисфункции у больных с артериальной гипертензией и сопутствующей сердечной недостаточностью с применением, кроме базисной терапии, селективного ингибитора и_f-каналов клеток синусового узла сердца ивабрадина. Установлено, что в пациентов с артериальной гипертензией без сердечной недостаточности характерны менее выраженные изменения в системе натрийуретических пептидов. Дополнительное применение, кроме базисной терапии, ивабрадина, кроме снижения частоты сердечных сокращений, способствует нормализации уровня NT-про BNP сыворотки крови у больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью.

CORRECTION OF NATRIURETIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ASSOCIATED CARDIAC INSUFFICIENCY – Natriuretic dysfunction in patients with arterial hypertension and concomitant heart failure using selective inhibitor i_f-channel cells of sinus node of heart “ivabradin” besides basic therapy was researched in the paper. It was determined that patients with hypertension without heart failure are characterized by less pronounced changes of natriuretic function. Additional use of ivabradin besides basic therapy except decrease of heart rate promotes normalization of serum NT-pro BNP level in patients with hypertension and heart failure.

Ключові слова: натрійуретична дисфункція, частота серцевих скорочень, івабрадин.

Ключевые слова: натрийуретическая дисфункция, частота сердечных сокращений, ивабрадин.

Key words: natriuretic dysfunction, heart rate, ivabradin.

ВСТУП Дослідження натрійуретичних пептидів, зокрема мозкової фракції – NT-про BNP, у високорозвинутих європейських країнах перейшло з категорії додаткових методів дослідження у розряд головних [2, 3].

До серцевої недостатності (СН) нерідко призводить прогресуюча артеріальна гіпертензія (АГ). Результати рандомізованого контрольованого дослідження ALLHAT ще раз підкреслили існування взаємозв'язку між АГ та СН. Доведено, що при АГ розвиток СН є потужним предиктором збільшення смертності [5].

На жаль, синусова тахікардія є незалежним фактором ризику виникнення, прогресування та смертності внаслідок серцево-судинних захворювань, тому зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС), зокрема з використанням інгібітора і_f-каналів клітин синусового вузла серця івабрадину, – важливе завдання кардіології сьогодні.

“Івабрадин” (кораксан) – препарат, що селективно і специфічно інгібує і_f-канали синусового вузла серця, контролює спонтанну діастолічну деполяризацію синусового вузла. Він не володіє негативною іотропною дією, а також не впливає на атріовентрикулярну провідність, знижуючи ЧСС [1].

Рівень NT-про BNP зростає в крові значної частини хворих з АГ, будучи разом з тим, важливим маркером розвитку СН, за його допомогою можна оцінювати ефект проведеної терапії [4].

Метою дослідження стало вивчити особливості натрійуретичної дисфункції у хворих з АГ та СН під впливом проведеного лікування із додатковим застосуванням, окрім базової терапії, івабрадину.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ Дослідження базується на результатах обстеження 74 хворих з АГ III стадії та наявною або відсутньою супутньою СН II A стадії (за класифікацією В. Х. Василенка – М. Д. Стражеска). Хворих поділили на три групи: перша група (16 осіб) мала АГ III стадії без СН та отримувала базову терапію; у другій групі хворих (30 осіб) була наявна АГ III стадії з супутньою СН II A стадії та використовували лише базову терапію; а хворі третьої групи (28 осіб) з АГ III стадії зі супутньою СН II A стадії, окрім базової терапії, додатково отримували селективний інгібітор і_f-каналів клітин синусового вузла серця івабрадин.

Базова терапія включала застосування β-адреноблокаторів (біспрололу), статинів (вазиліпу) при загальному холестерині крові більше 5 ммоль/л; інгібітора АПФ (раміприлу).

Івабрадин (кораксан) – таблетки, покриті оболонкою, по 7,5 мг виробництва “Servier” (Франція) призначали перорально по 1 таблетці 2 рази на добу (вранці та ввечері незалежно від споживання їжі).

Обстеження хворих проводили на початку включення в дослідження, на 21 день та через 3 місяці встановленого лікування.

В усіх хворих була наявна синусова тахікардія. До критеріїв виключення відносили: наявність тяжких розладів функцій печінки, нирок; онкологічні захворювання; декомпенсовані метаболічні стани; при відмові хворих від участі в дослідженні з будь-якої причини.

Контрольну групу склали 26 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статевим розподілом до основних груп.

Для обробки отриманих даних використовували програму “Statistica for Windows v. 4.3” (Statsoft, USA).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У 78,15 % хворих спостерігали СН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ), а в 21,85 % хворих СН із збереженою систолічною функцією ЛШ (діастолічною дисфункцією ЛШ). У свою чергу, легкий ступінь діастолічної дисфункції (I тип) спостерігали у 70,07 % хворих, помірний ступінь (II тип) відмічали у 29,93 %.

I ФК (функціональний клас) за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA, 1964) зустрічався у

3,79 % хворих, II ФК спостерігали у 48,16 % хворих, III ФК – у 51,84 % хворих.

Дослідження показали, що ЧСС до проведеного лікування становила у першій групі хворих (78,91±2,31) ударів за хвилину, після проведеного лікування – (73,38±1,15) ударів за хвилину ($p < 0,05$). У другій групі хворих ЧСС до лікування складала (75,81±1,64) ударів за хвилину, а після лікування (71,40±1,23) ударів за хвилину ($p < 0,05$). У третій групі хворих ЧСС була (83,17±2,24) ударів за хвилину, після лікування – (60,24±1,03) ударів за хвилину ($p < 0,001$). Отже, застосування івабрадину в поєднанні з β -блокатором суттєво знижувало ЧСС.

При аналізі динаміки лабораторних критеріїв АГ із СН особливої уваги заслуговує дослідження NT-

рго BNP. У першій групі хворих рівень NT-рго BNP до лікування становив (40,74±6,01) фмоль/мл, а після лікування – (32,49±4,71) фмоль/мл ($p < 0,05$). У другій групі хворих рівень NT-рго BNP сироватки крові до лікування дорівнював (236,03±46,52) фмоль/мл, а після лікування – (107,94±7,61) фмоль/мл ($p < 0,01$). У третій групі хворих рівень NT-рго BNP сироватки крові до лікування становив (205,28±36,42) фмоль/мл, а після лікування – (72,45±8,93) фмоль/мл ($p < 0,001$). З цього випливає, що зниження рівня NT-рго BNP сироватки крові у хворих, які отримували фармакотерапію з використанням, окрім базової терапії, івабрадину було найбільш вираженим (рис. 1).

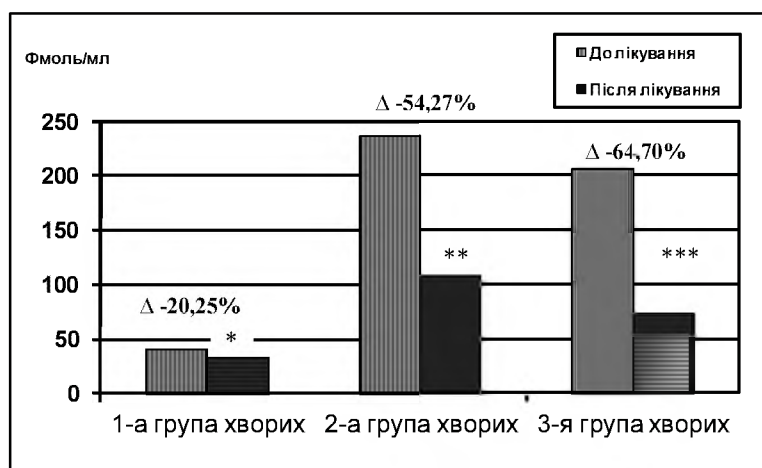


Рис. 1. Динаміка показника NT-рго BNP у хворих з АГ із наявною та відсутньою СН ІІА стадії (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – достовірність різниці показників порівняно з величинами до лікування).

Таким чином, у хворих з АГ без СН характерні менш виражені зміни в системі натрійуретичних пептидів, що відображається в значно менших (близьких до норми) значеннях NT-рго BNP сироватки крові на початку лікування порівняно з хворими із АГ і СН ІІА стадії. Отже, NT-рго BNP дійсно можна вважати маркером СН. Важливим є й те, що в процесі лікування засобами базової терапії у поєднанні з івабрадином зниження показника NT-рго BNP було більш суттєвим, на відміну від групи хворих з АГ із СН, які отримували лише базову терапію, що є свідченням безперечної переваги ефективності комбінованої фармакотерапії з використанням івабрадину.

Для вивчення взаємозв'язку між натрійуретичною дисфункцією та ЧСС ми вирішили проаналізувати, чи існує кореляційна залежність між цими показниками. Було встановлено, що існує достовірна позитивна кореляція між кількістю серцевих скорочень та рівнем ендотеліну-1 ($r=0,81$; $p < 0,001$), тобто чим більша ЧСС, тим вищий рівень ендотеліну-1 сироватки крові.

ВИСНОВКИ 1. У хворих з артеріальною гіпертензією III стадії зі супутньою серцевою недостатністю II А стадії розвивається виражена натрійуретична дисфункція, а дослідження динаміки рівня NT-рго BNP сироватки крові може слугувати одним з критеріїв ефективності проведеного лікування.

2. У процесі лікування відзначено зниження рівня NT-рго BNP сироватки крові в групі із застосуванням іваб-

радину на 64,70 % ($p < 0,001$), що тісно пов'язано зі зменшенням проявів серцевої недостатності. У 38,17 % хворих після проведеного лікування серцева недостатність II А стадії перейшла в I стадію, що свідчить про позитивний вплив івабрадину на перебіг артеріальної гіпертензії із супутньою серцевою недостатністю при наявній синусовій тахікардії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Воронков Л. Г. Ивабрадин в амбулаторной практике ведения пациентов с СН: результаты украинского кооперативного исследования ФАКТ-СН / Л. Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2013. – № 2. – С. 21–27.
2. Мозговой натрийуретический пептид у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при сниженной и сохраненной фракции выброса / Е. С. Никонова, Т. Е. Суслова, В. В. Рябов, В. С. Шурупов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 8. – С. 21–23.
3. Оценка показателей натрийуретического пептида и окислительного стресса у больных с хронической сердечной недостаточностью / Д. К. Аvezов, У. К. Камилова, С. М. Шукурджанов [и др.] // Лікарська справа. – 2010. – № 1–2. – С. 53–56.
4. Семейство натрийуретических пептидов и подавление нейтральной эндопептидазы: перспективный подход к лечению сердечно-сосудистых заболеваний / Mangiafico S., Costello-Boerrigter L. C., Andersen I. A. [et al.] // Серцева недостатність. – 2013. – № 3. – С. 6–15.
5. Cooper R.S. Using public health indicators to measure the success of hypertension control / R.S. Cooper // Hypertension. – 2007. – Vol. 49. – P. 773–774.

Отримано 15.02.14

ЗМІНИ ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ТКАНИН ПАРОДОНТА У ПОЄДНАННІ З ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ШЛУНКА І ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

ЗМІНИ ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ТКАНИН ПАРОДОНТА У ПОЄДНАННІ З ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ШЛУНКА І ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ – Представлені результати імунологічного дослідження хворих із патологією тканин пародонта та виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки показали істотні порушення клітинної і гуморальної ланок імунітету та їх залежність від характеру патологічного процесу. Зниження показників клітинного і підвищення гуморального імунітету в міру загострення запалення у тканинах пародонта свідчать про декомпенсацію імунного захисту і патогенетичну єдність її в розвитку запально-деструктивного процесу в тканинах пародонта і гастроудоденальних виразок.

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА В ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА В СОЧЕТАНИИ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ – Представленные результаты иммунологического исследования больных с патологией тканей пародонта в сочетании с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки показали существенные сдвиги клеточного и гуморального звеньев иммунитета и их зависимость от характера патологического процесса. Снижение показателей клеточного и повышение гуморального иммунитета по мере обострения воспаления в тканях пародонта свидетельствуют о декомпенсации иммунной защиты и патогенетической общности ее в развитии воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта и гастроудоденальных язв.

CHANGES OF THE IMMUNOLOGICAL STATUS IN PATIENTS WITH PATHOLOGY OF PARODONTIUM TISSUES IN COMBINATION WITH GASTRIC AND DUODENAL ULCERS – Results of immunological studies of patients with pathology of parodontium tissues and gastroduodenal ulcers showed significant changes of cellular, humoral immunity and their dependence on the character of the pathological process. Decline of cellular and increase of humoral immune parameters on acute inflammation in parodontium tissues indicate decompensation of immune defence and its pathogenetic unity in development of inflammatory-destructive process in parodontium tissue and gastroduodenal ulcers.

Ключові слова: виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, захворювання пародонта, клітинний імунітет.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, заболевания пародонта, клеточный иммунитет.

Key words: peptic and duodenal ulcers, parodontium disease, cellular immunity.

ВСТУП Широке розповсюдження захворювань тканин пародонта та їх часте поєднання із соматичною патологією знаходиться в центрі уваги сучасних наукових досліджень [1, 4, 7]. Серед патогенетичних факторів розвитку виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки на даний час чільне місце займають порушення імунного стану цілого організму [3], що призводить до послаблення локальних захисних механізмів пародонта і появи запально-деструктивних уражень навколорубних тканин [5, 6].

У формуванні клітинної імунної відповіді при виразковій хворобі в основному задіяні Т-лімфоцити і макрофаги, що входять до складу мукоасоційованої

лімфоїдної тканини, розміщеної в підслизовому шарі. Разом з тим, при захворюваннях пародонта і становленні протиінфекційної резистентності ротової порожнини основна роль відводиться Т-лімфоцитам, як регуляторам секреторного імунітету, якими найбільш насичені тканини ясен. Антигени клітинної мембрани лімфоцитів – кластери диференціації (CD) відрізняються не лише типом і стадією диференціювання клітин, а й відповідним функціональним станом. До субпопуляцій лімфоцитів відносять Т-хелпери першого порядку (CD4, Th1), що зумовлюють синтез ІНФ- γ , міграцію активованих макрофагів у вогнище запалення, розвиток гіперчутливості уповільненого типу. Т-хелпери другого порядку (CD4, Th2) активують В-лімфоцити, продукцію антитіл і цитотоксичні Т-лімфоцити (CD8). Велике діагностичне значення в патогенезі поєднаних патологій, зокрема захворювань тканин пародонта і виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, відіграє характер реакції клітинної ланки імунітету, від якої залежить подальша продукція та активація синтезуючих інтерлейкінів, стан гуморального імунітету.

Метою дослідження стало визначення особливостей порушень клітинного імунітету у хворих із патологією тканин пародонта в поєднанні з виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Було обстежено 34 пацієнти із виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки у фазі загострення, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні, і 20 осіб контрольної групи з інтактним пародонтом. Вік обстежених становив 18–68 років. Вивчали стан тканин пародонта за даними клінічного обстеження, визначенням пародонтальних індексів, рентгенологічного дослідження. Діагноз встановлювали відповідно до класифікації захворювань пародонта М. Ф. Данилевського (1994) [2]. Визначення субпопуляцій лімфоцитів проводили за допомогою відповідних моноклональних антитіл методом прямої імуофлуоресценції на проточному цитофлуориметрі Epics-XL виробництва “Beckman Coulte”r (США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті виявлених клінічних відмінностей тканин пародонта при обстеженні ротової порожнини пацієнтів із виразковою хворобою було створено наступні групи. Так, серед 34 обстежених 8 осіб належали до категорії із клінічно здоровим пародонтом (перша група), 8 – до категорії із діагностованим катаральним гінгівітом (друга група) і 18 – із генералізованим пародонтитом I–II ступенів тяжкості (третья група). Згідно з результатами обстежень, які подано в таблиці, рівні CD3+ клітин у крові, як узагальнюючого показника Т-клітинної ланки імунітету, і CD4+, як головного регулятора імунної відповіді, були вірогідно нижчими у всіх основних групах по відношенню до аналогічних показників контрольної групи. У пацієнтів

Таблиця 1. Імунологічні показники у пацієнтів із ураженням тканин пародонта в поєднанні з виразковою хворобою

Субпопуляція лімфоцитів	Контрольна група (n=20)	Пацієнти з виразковою хворобою із різним ступенем ураження пародонта		
		перша група (n=8)	друга група (n=8)	третья група (n=18)
CD3+, %	71,7±1,72	56,6±1,68*	55,6±1,70*	52,6±1,23*^
CD4+, %	44,6±1,39	36,8±1,16*^	35,2±1,56*	32,6±0,65*^
CD8+, %	25,1±0,81	19,1±0,69*	20,4±0,72*	19,1±0,46*
CD16+, %	13,9±0,32	13,7±0,55	14,2±0,38	14,0±0,40
CD22+, %	14,1±0,49	16,3±0,60*^	17,1±0,43*^	17,0±0,37*^
CD4+/CD8+	1,8±0,07	2,0±0,13	1,7±0,09	1,7±0,04

Примітки: 1) * – достовірність відмінностей показників порівняно з контрольною групою, $p < 0,01$; 2) ^ – порівняно між групами, $p < 0,01$.

першої основної групи показники CD3+ і CD4+ відповідно були в 1,3 і 1,2 раза нижче контрольної групи ($p < 0,01$). Із наростанням тяжкості патологічного процесу в тканинах пародонта відбувалось подальше поступове зниження цих показників. У обстежених хворих третьої основної групи субпопуляції клітин CD3+ і CD4+ становили (52,6±1,23) % і (32,6±0,65) % ($p < 0,01$), що в 1,4 раза було менше контрольних осіб. Показники Т-хелперної ланки були в 1,13 раза нижче стосовно аналогічних показників першої основної групи ($p < 0,01$). На нашу думку, дефіцит Т-хелперної ланки клітинного імунітету спричиняє поглиблення імунних порушень і призводить до порушення синтезу відповідних прозапальних і протизапальних цитокінів. Вірогідне зниження вмісту CD8+ спостерігали у хворих першої групи, порівняно з нормою, в 1,4 раза. При розвитку запальних явищ у пародонті відмічали підвищення даного показника у другій групі відповідно в 1,3 раза стосовно норми, що вказує на підвищену активність імунного компонента запалення на фоні зниження Т-хелперної ланки. Зміни, які простежували у пацієнтів третьої групи, за цим показником суттєво не відрізнялися від попередніх груп, що вказує на початок глибоких змін у Т-клітинній ланці імунної відповіді на ранніх стадіях як наслідок порушення захисних процесів організму.

В-клітинну ланку оцінювали за наявністю CD22+ клітин, рівень яких був дещо збільшений порівняно із нормою у всіх основних групах ($p < 0,01$). На ранніх етапах розвитку запальних явищ у пародонті (друга група) переважала активність гуморальної ланки імунітету, про що свідчить збільшення в крові В-лімфоцитів (CD22+) на 17,1% ($p < 0,01$), і в 1,2 раза перевищувало величину цього показника контрольної групи. У хворих другої і третьої груп при появі запально-деструктивних процесів у тканинах пародонта спостерігали подальше підвищення даного показника відносно першої групи в 1,05 раза, що свідчить про напруження гуморальної відповіді. Підтвердженням цього є розвиток клітинно-опосередкового імунодефіциту зі зниженням імунорегулятивного індексу (CD4/CD8)

у пацієнтів із генералізованим пародонтитом I–II ступенів тяжкості в поєднанні з виразковою хворобою.

ВИСНОВКИ 1. Поєднання активного запального процесу слизової оболонки гастроудоденальної ділянки і навколорізних тканинах ротової порожнини супроводжується зниженням субпопуляцій лімфоцитів CD3+, CD4+, CD8+.

2. Підвищення субпопуляцій лімфоцитів CD22+ із наростанням патологічних явищ у тканинах пародонта і тривале її підтримання на високому рівні свідчить про активність та напруження гуморальної ланки імунітету, що може бути діагностичним критерієм при поєднаній патології.

3. Зміни, виявлені у клітинній і гуморальній ланці імунної відповіді, вказують на патогенетичний взаємозв'язок розвитку дистрофічно-запальних процесів пародонта та гастроудоденальних виразок.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Горбачева І. А. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом / И. А. Горбачева, А. И. Кирсанов, Л. Ю. Орехова // *Стоматология*. – 2004. – № 3. – С. 6–11.
- Данилевский Н. Ф. Заболевания пародонта / Н. Ф. Данилевский, А. В. Борисенко. – Киев : Здоров'я, 2000. – 464 с.
- Ильина Е. А. Исследование иммунологического статуса у больных язвенной болезнью при обострении и ремиссии / Е. А. Ильина // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2004. – № 3. – С. 24–27.
- Пудяк В. Є. Імунологічні аспекти хвороб пародонта та його зв'язок із соматичною патологією / В. Є. Пудяк, Ю. Л. Бандрівський, Н. Н. Бандрівська // *Вісник наукових досліджень*. – 2011. – № 2. – С. 41–45.
- Цепов Л. М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему / Л. М. Цепов. – М. : МЕДпресс-информ. – 2006. – 192 с.
- Чумакова Ю. Г. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных генерализованным пародонтитом в зависимости от степени развития заболевания / Ю. Г. Чумакова // *Вісник стоматології*. – 2004. – № 1. – С. 43–46.
- Цимбалистов А. В. Патологические аспекты развития сочетанной патологии полости рта и желудочно-кишечного тракта / А. В. Цимбалистов, Н. С. Робакидзе // *Стоматология для всех*. – 2005. – № 1. – С. 28–34.

Отримано 10.11.13

ЦИТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНИХ ЗМИВІВ У ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

ЦИТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНИХ ЗМИВІВ У ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ – Метою дослідження було вивчення клітинного складу рідини бронхоальвеолярних змивів для оцінки можливості використання показників ендопульмональної цитограми в прогнозі розвитку легеневих ускладнень у пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2 типу. В ході дослідження встановлено порушення першої лінії захисту дихальної системи, у результаті чого розвивається ендобронхіт, а також відбувається зниження бактеріцидності альвеолярних макрофагів при інсуліновій недостатності. Проведений кореляційний аналіз цитологічних параметрів бронхоальвеолярного лаважу дозволив встановити статистично достовірний вплив тривалості вуглеводних порушень на зміну кількісних показників, метаболічної та функціональної активності клітин бронхоальвеолярного простору.

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНЫХ СМЫВОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА – Целью исследования являлось изучение клеточного состава жидкости бронхоальвеолярных смывов для оценки возможности использования показателей эндопульмональной цитограммы в прогнозе развития легочных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В ходе исследования установлено нарушение первой линии защиты дыхательной системы, в результате развивающегося эндобронхита, а также снижение бактерицидности альвеолярных макрофагов при инсулиновой недостаточности. Проведенный корреляционный анализ цитологических параметров бронхоальвеолярного лаважа позволил установить статистически достоверное влияние длительности углеводных нарушений на изменение количественных показателей, метаболической и функциональной активности клеток бронхоальвеолярного пространства.

CYTOLOGIC FEATURES OF BRONCHOALVEOLAR LAVAGE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS – The aim of the study was to investigate the cellular composition of bronchoalveolar lavage to assess the feasibility of using indicators of endopulmonary cytogram in the prognosis development of pulmonary complications in patients with type 2 diabetes. The study found disturbances of the first line of respiratory protection as a result of the developing endobronchitis, and reduced bactericidal activity of alveolar macrophages in insulin deficiency. The correlation analysis of cytology parameters allowed us to establish a statistically significant effect of the duration of the carbohydrate abnormalities to modify the quantitative indicators, the metabolic and functional activity of the cells of the bronchoalveolar space.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ендопульмональна цитограма, бронхоальвеолярний лаваж.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, эндопульмональная цитограмма, бронхоальвеолярный лаваж.

Key words: type 2 diabetes mellitus, endopulmonary cytogram, bronchoalveolar lavage.

ВСТУП Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) та його ускладнення займають надзвичайно важливе місце як у структурі ендокринної патології, так і в сучасній клініці внутрішніх хвороб [1, 2]. Більшість хворих на ЦД 2 типу має органоспецифічні ускладнення, зумовлені основним захворюванням, причому їх частота і тяжкість визначаються недостатньою якістю метаболічного контролю ендокринопатії. Стає все більш очевидним припущення про залучення в патологічний процес при

діабеті респіраторної системи [3–5]. Разом з цим, конкретні механізми порушень респіраторного статусу у хворих на ЦД 2 типу в даний час складають предмет для дискусій.

Метою роботи стало вивчити особливості клітинного складу рідини бронхоальвеолярного секрету (БАС) та оцінити ефективність отриманих даних у комплексі діагностичних заходів при ЦД 2 типу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 51 пацієнта з ЦД 2 типу віком ($52,9 \pm 0,7$) року і 47 практично здорових осіб віком ($49,8 \pm 3,5$) року. Тривалість захворювання ЦД 2 типу становила ($11,5 \pm 0,67$) року. Хворі з ЦД, а також особи контрольної групи, не курили і не мали в анамнезі захворювань бронхолегеневої системи. Субстратом для вивчення клітинного складу бронхів був БАС, який отримували в ході діагностичної бронхоскопії за стандартною методикою. Життєздатність клітинних елементів оцінювали за допомогою тесту на виключення трипанового синього. Дослідженню функціональної активності клітин бронхоальвеолярного простору передувало поділ клітин за адгезивністю. В якості інтегрального тесту для оцінки потенційної мікробіцидності фагоцитуючих клітин застосовували НСТ-тест. Вивчення фагоцитарної активності альвеолярних макрофагів (АМ) оцінювали за результатами інкубації АМ з полістероловими частинками латексу (визначення фагоцитарного числа – ФЧ і фагоцитарного індексу – ФІ). Вираження запального процесу в нижніх дихальних шляхах вивчали із застосуванням якісно-кількісного показника – індексу активності ендобронхіту (ІАЕ) [6, 7]. Статистичний аналіз проводили з використанням пакета ліцензійних програм “Statistica”, “Microsoft Excel” [8, 9].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При дослідженні БАС було встановлено зміни у вигляді статистично достовірного зниження життєздатності епітеліоцитів (ЖЕ) і АМ на 18,1 та 14,9 % відповідно в групі хворих на ЦД 2 типу порівняно з контрольною групою. У групі пацієнтів з ЦД 2 типу НСТ-позитивних АМ зафіксовано статистично менше, на 20,7 %, ніж у контрольній групі.

Порівняльну оцінку поглинальної здатності АМ у хворих на ЦД 2 типу реєстрували на 19,9 % менше порівняно з показниками в контрольній групі.

Згідно з статистичним аналізом, у групі пацієнтів із ЦД 2 типу було виявлено достовірне зниження фагоцитарної активності на 19,9 % відносно отриманих даних у контрольній групі. При порівняльній оцінці ФІ в групах у осіб з ЦД 2 типу досліджуваний показник був на 18,4 % менше порівняно зі значеннями у практично здорових осіб.

Результати дослідження кількості нейтрофілів бронхоальвеолярної рідини показали, що в групі хворих на ЦД 2 типу абсолютне і відносне числа нейтрофілів були більші на 82,5 і 64,7 % відповідно порівняно з контрольною групою (табл. 1).

Таблиця 1. Показники ендопульмональної цитограми в обстежуваних групах

Показник	Група пацієнтів з ЦД 2 типу	Контрольна група
ЖЕ (%)	48,4±2,3 ^a	57,6±1,9
ЖАМ (%)	72,6±2,4 ^a	85,3±2,7
НСТ-позитивні АМ (%)	25,3±1,4 ^a	31,9±1,6
ФЧ (%)	39,1±1,8 ^a	48,8±1,3
ФІ (ум. од.)	7,1±0,4 ^a	8,7±0,3
Абсолютне число нейтрофілів (x10 ⁵ /мл)	0,28±0,01 ^a	0,049±0,002
Відносний вміст нейтрофілів (%)	5,1±0,2 ^a	1,8±0,1

Примітка. ^a – $p < 0,05$ статистично вірогідна відмінність показників ендопульмональної цитограми у хворих на цукровий діабет 2 типу порівняно з контрольною групою.

Порівняльний аналіз основних показників БАС дозволив виявити порушення життєздатності клітинних елементів, що призводило до ослаблення функціональної здатності клітин і, як наслідок, зміну клітинного оновлення у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Крім цього, цитологічне дослідження продемонструвало розвиток запального процесу в дихальній системі у пацієнтів з діабетом на тлі зниження захисних властивостей респіраторної системи.

У ході роботи проаналізували зміни показників ендопульмональної цитограми під впливом різних факторів і на момент обстеження встановили статис-

тично достовірний кореляційний взаємозв'язок між ЖАМ та ІАЕ, тривалістю порушень вуглеводного обміну в пацієнтів з ЦД 2 типу (рис. 1).

Також було встановлено статистично достовірний негативний вплив тривалості захворювання ЦД 2 типу на поглинальну функцію альвеолярних макрофагів у групі хворих на діабет (рис. 2).

Підводячи підсумки, можна сказати, що використання в діагностичних цілях даних ендопульмональної цитограми у пацієнтів з ЦД 2 типу без клінічних проявів бронхопупульмональних захворювань є інформативним для попередження змін в трахеобронхіальному дереві та легенях.

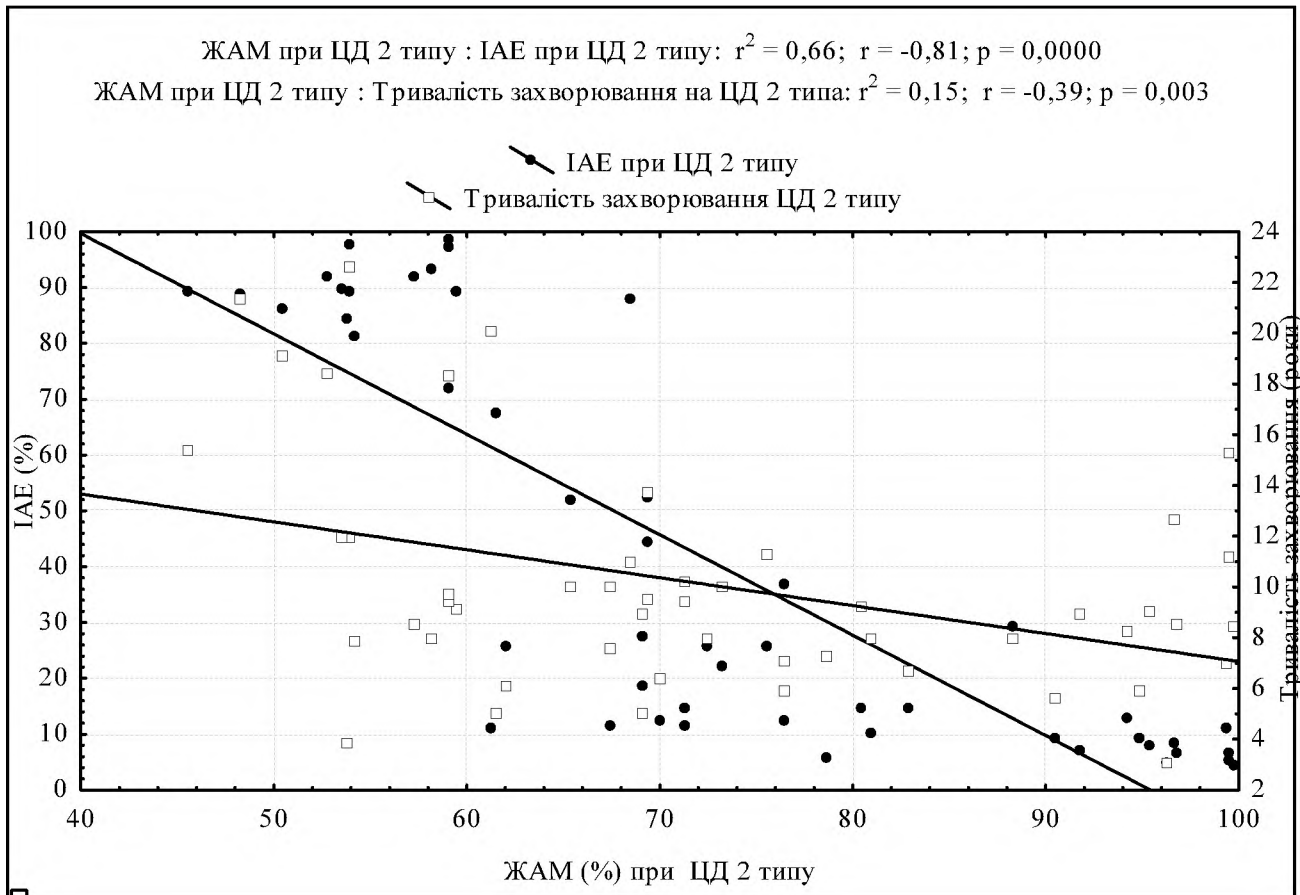


Рис. 1. Кореляція між життєздатністю альвеолярних макрофагів та індексом активності ендобронхіту, тривалістю захворювання у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

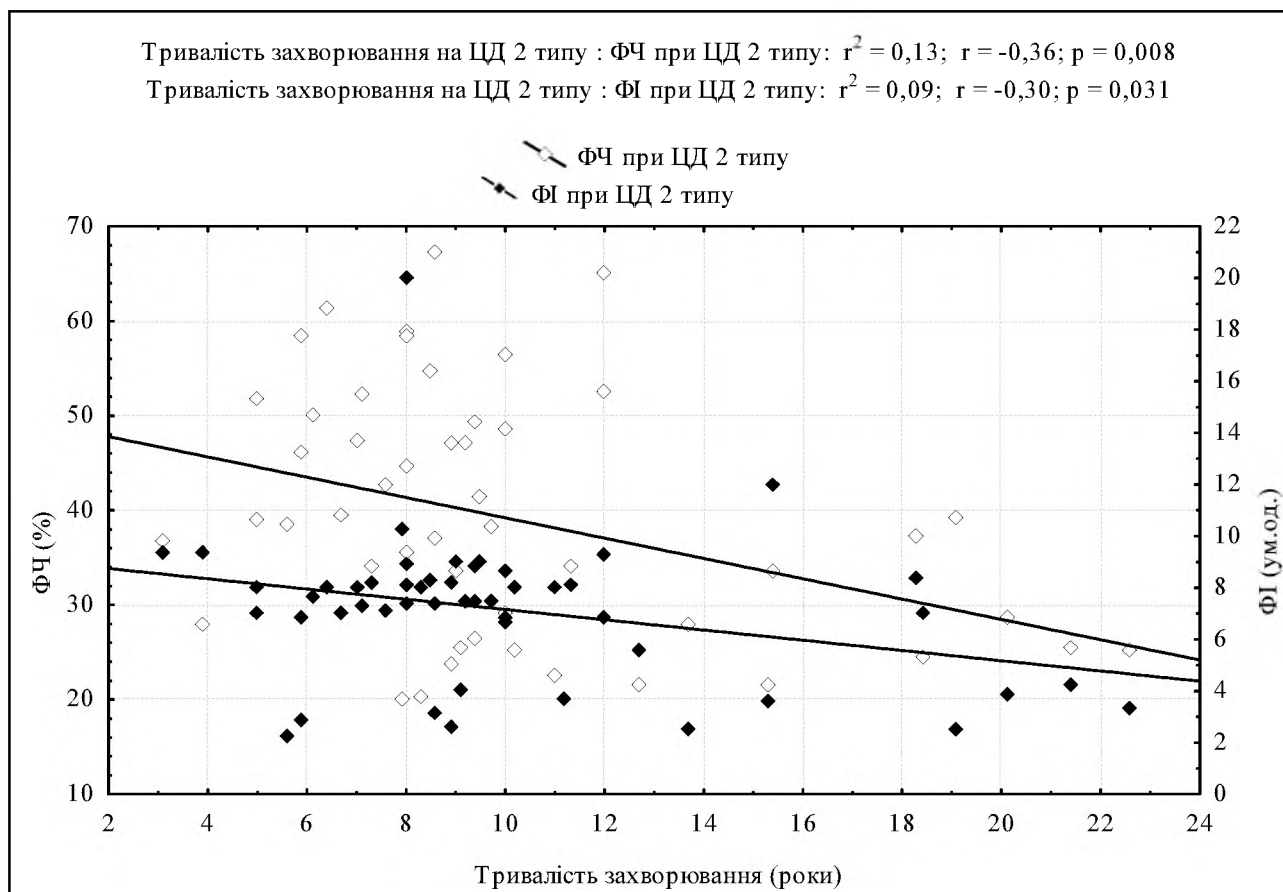


Рис. 2. Кореляція між фагоцитарним числом, фагоцитарним індексом і тривалістю захворювання у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

ВИСНОВОК 1. Комплексне дослідження рідини БАС дозволяє оцінити стан захисної функції дихальної системи при діабеті.

2. У результаті вивчення цитологічного складу рідини БАС встановлено порушення системи місцевого імунітету дихальних шляхів у пацієнтів з ЦД 2 типу.

3. Збільшення кількості нейтрофілів з одночасним зниженням ЖАМ у цитограмі рідини бронхоальвеолярного лаважу свідчило про прогресуючий розвиток захворювань нижніх повітряноносних шляхів у хворих на ЦД 2 типу.

4. Високу інформативно-діагностичну значимість встановлено між показниками ендопульмональної цитограми і тривалістю захворювання на ЦД 2 типу, тяжкістю ендобронхіту на тлі інсулінової недостатності.

Перспективи подальших досліджень за даним напрямком будуть включати диференційоване вивчення цитологічних даних рідини бронхоальвеолярного лаважу при абсолютній і відносній інсуліновій недостатності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / H.C. Yeh, N. M. Punjabi, N. Y. Wang [et al.] // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31. – P. 741–746.
2. Type 2 diabetes impairs pulmonary function in morbidly obese women: a case-control study / A. Lecube, G. Sampol, J. Mesa [et al.] // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53, № 6. – P. 1210–1216.
3. Wickens-Mitchell K. L. Clinical interventions in COPD: P86 the screening and diagnosis of cystic fibrosis-related diabetes in the United Kingdom / K. L. Wickens-Mitchell, F. J. Gilchrist, W. Lenney // *Thorax*. – 2012. – Vol. 67. – Suppl 2. – 101 p.
4. Burney P. G. Original article: Forced vital capacity, airway obstruction and survival in a general population sample from the USA / P. G. Burney, R. Hooper // *Thorax*. – 2011. – Vol. 66, № 1. – P. 49–54.
5. Xin Jiang G. W. Analysis of pulmonary function in 298 patients with diabetes mellitus / G. W. Xin Jiang, C. Bai // *Chest*. – 2010. – Vol. 138, № 4. – P. 565.
6. *Бронхология* / [Г. И. Лукомский и др.]. – М. : Медицина, 1973. – 359 с.
7. *Диспергационный и мукоцилиарный транспорт при болезнях органов дыхания : монография* / [В. П. Колосов и др.]. – Владивосток : Дальнаука, 2011. – 276 с.
8. *Годин А. М. Статистика* / А. М. Годин. – М. : Наука, 2011. – 458 с.
9. *Башкатов Баштаков Б. И. Международная статистика* / Б. И. Башкатов. – М. : Юртай, 2010. – 671 с.

Отримано 18.11.13

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ХВОРИХ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ЛАКУНАРНОГО ІНСУЛЬТУ

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ХВОРИХ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ЛАКУНАРНОГО ІНСУЛЬТУ – Метою роботи було дослідити стан мікроциркуляторної ланки судинного русла у хворих з гострим лакунарним інсультом та встановити зміни, характерні для даної категорії пацієнтів. Обстежено 96 хворих з лакунарним підтипом ішемічного інсульту в гострому періоді: анамнестичні дані, неврологічне дослідження, комп'ютерна томографія, капіляроскопія нігтьового ложа. Встановлено, що для гострого періоду лакунарного інсульту характерна застійна форма розладів мікроциркуляції, а також погіршення показників реології з віком.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЛАКУНАРНОГО ИНСУЛЬТА – Целью работы было исследовать состояние микроциркуляторного звена сосудистого русла у больных с острым лакунарным инсультом и установить изменения, характерные для данной категории пациентов. Обследовано 96 больных с лакунарным подтипом ишемического инсульта в остром периоде: анамнестические данные, неврологическое исследование, компьютерная томография, капилляроскопия ногтевого ложа. Установлено, что для острого периода лакунарного инсульта характерна застойная форма расстройств микроциркуляции, а также ухудшение показателей реологии с возрастом.

SOME FEATURES OF MICROVASCULATURE CHANGES IN PATIENTS WITH THE ACUTE LACUNAR STROKE – Purpose - to examine the state of microcirculatory level of vascular bed in patients with acute lacunar stroke and determine changes that are characteristic of this category of patients. The study involved 96 patients with lacunar subtype of ischemic stroke in the acute period: medical history data, neurological studies, CT-scan, the capillaroscopy of nail bed. It was found that congestive type of microcirculation disorders and the deterioration of rheology with age were the characteristic of the acute period of lacunar stroke.

Ключові слова: лакунарний інсульт, капіляроскопія, мікроциркуляція.

Ключевые слова: лакунарный инсульт, капилляроскопия, микроциркуляция.

Key words: lacunar stroke, capillaroscopy, microcirculation.

ВСТУП За даними літератури, лакунарний інсульт (ЛІ) становить 25 % від усіх ішемічних інсультів [6]. Згідно з даними автопсії в патогенезі лакунарного інсульту лежить патологія дрібних судин: ліпогіаліноз та мікроатероматоз [3]. Ліпогіаліноз – це дегенеративна дезорганізація дистальних сегментів пенетруючих артерій паренхіми мозку [1]. При ліпогіалінозі судинна стінка потовщується з локальною дилатацією, що в кінцевому результаті призводить до її руйнування (дезінтеграції) і формування інфаркту навколо [4]. Мікроатероматоз, у свою чергу, уражає пенетруючі артерії проксимально, біля устя, і часто є продовженням бляшки, що знаходиться в стінці “батьківської” артерії [1].

Проте прижиттєвий характер ураження дрібних судин залишається не повністю вивченим. Патологічні дослідження є технічно складними, а сканування мозку не може адекватно характеризувати ураження дрібних судин.

У роботі F. N. Doubal (2009) [2] на основі аналізу 22 досліджень зроблено висновок, що оцінка стану сітківки є відмінним неінвазивним способом визначення факторів ризику ураження дрібних судин та кращого розуміння патофізіологічних процесів при ішемічному інсульті. Поряд з цим, вказують на недо-станю кількість робіт, у яких би порівнювалися зміни мікроциркуляторного русла у хворих із різними підтипами ішемічного інсульту. M. Khalizada та співавт. (2011) [5] припустили, що ЛІ (синдром ураження дрібних судин) є частиною загального ураження мікросудин, тому дослідили стан сублінгвальної циркуляції. При порівнянні групи хворих з ЛІ, що розвинувся на фоні ураження магістральних артерій голови, та пацієнтів без такої патології, автори встановили, що кількість функціонуючих капілярів у хворих з ЛІ була достовірно меншою, разом з тим, індекс порушення кровотоку був вищим від показників норми вдвічі за рахунок зростання кількості капілярів, у яких виявили сладж-феномен та розірваний кровотік.

Метою дослідження стало дослідити стан мікроциркуляторної ланки судинного русла у хворих з гострим ЛІ та встановити зміни, характерні для даної категорії пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під нашим спостереженням перебувало 96 хворих з лакунарним підтипом ішемічного інсульту в гострому періоді. Верифікацію діагнозу проводили з урахуванням анамнезу захворювання, наявного неврологічного дефіциту, результатів параклінічних досліджень: КТ або МРТ головного мозку. Середній вік хворих становив (62,57±0,93) року. Жінок серед пацієнтів було 37 (38,54 %), чоловіків – 59 (61,46 %).

Обстежених хворих поділили на чотири вікові групи: перша група (до 50 років) – 8 пацієнтів (8,33 %), друга група (51–60 років) – 36 (37,5 %), третя група (61–70 років) – 31 хворий (32,29 %), четверта група (71 рік і старше) – 21 (21,88 %).

Співвідношення чоловіки/жінки у вікових групах було наступним: 75 %/25 % (перша група), 61,11 %/38,89 % (друга група), 67,74 %/32,26 % (третя група) та 47,62 %/52,38 % (четверта група).

Супутню патологію було представлено гіпертонічною хворобою у 81 хворого (84,38 %), ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією – у 10 (10,42 %), ішемічною хворобою серця – у 66 (68,75 %), аритмією – у 17 (17,71 %), цукровим діабетом – у 18 хворих (18,75 %).

Враховуючи наявність 5 основних клінічних типів лакунарного інсульту, пацієнтів поділили наступним чином: моторний тип – 19 хворих (19,79 %), сенсорний – 12 хворих (12,5 %), сенсо-моторний – 25 хворих (26,04 %), тип дизартрії та незграбної руки – 21 хворий (21,88 %), атактичного геміпарезу – 6 хворих (6,25 %) і у 13 пацієнтів (13,54 %) клінічні прояви інсульту не вкладалися в жоден з основних типів (недиференційований тип).

Усім пацієнтам на 1–2 добу захворювання проводили капіляроскопію нігтьового ложа. Для проведення обстеження використовували капіляроскоп М-70А та спеціальну програму для обробки отриманих даних "AngioPro". У ході обстеження оцінювали наступні показники: калібр та довжину артеріолярної і венулярної ланок, сумарну довжину капіляра, коефіцієнт звивистості капілярів, наявність та величину периваскулярного набряку, співвідношення калібрів та довжин артеріолярної та венулярної ланок, а також показники реології (швидкість кровотоку та ступінь в'язкості крові). Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Результати оцінки структурних показників капілярного русла у хворих з ЛІ різних вікових груп представлено в таблиці 1.

Згідно з даними таблиці 1, діаметр артеріол на лівій руці у пацієнтів всіх вікових груп знаходився у межах норми, а діаметр венул достовірно ($p < 0,05$) перевищував норму. Сумарна довжина капіляра не виходила за межі норми, проте співвідношення між довжиною артеріолярної та венулярної ланок було вищим у всіх групах за рахунок подовження венул. Найбільшим співвідношення було у третій групі ($0,30 \pm 0,03$) мкм, найменшим – у четвертій групі ($0,19 \pm 0,03$) мкм ($t = 2,5$, $p < 0,05$). Враховуючи розширення венул, артеріовенозне співвідношення за калібром теж перевищувало норму. Найбільшим цей показник був у першій групі ($0,30 \pm 0,02$) мкм, з тенденцією до зменшення у старших вікових групах і найнижчим у четвертій групі ($0,26 \pm 0,03$) мкм. Коефіцієнт звивистості венул перевищував встановлену норму лише у наймолодшій віковій групі. Величина периваскулярного набряку на лівій руці також перевищувала показники норми лише

у першій групі, в інших – знаходилася в межах норми.

Загальна довжина капіляра та коефіцієнт звивистості венул справа відповідали нормі. Спазм артеріолярної ланки на правій руці діагностовано у всіх вікових групах (найбільш виражений в другій – $(5,64 \pm 0,18)$ мкм), тоді як розширення венулярної ланки – у першій, третій та четвертій групах. Коефіцієнт звивистості артеріол перевищував норму лише в другій групі ($0,11 \pm 0,01$) мкм. На правій руці значення артеріовенозного співвідношення за калібром перевищувало норму у всіх групах, аналогічних змін зазнавав і коефіцієнт артеріовенозного співвідношення за довжиною, як наслідок подовження венулярної ланки. Спостерігалось зростання даного показника від першої до третьої групи (від $(0,18 \pm 0,04)$ мкм до $(0,29 \pm 0,03)$ мкм), з незначним зниженням його у четвертій групі ($0,23 \pm 0,03$) мкм.

Таким чином, у хворих з ЛІ були однотипні зміни структурних характеристик капілярного русла. Найпоширенішими відхиленнями були наступні: розширення венулярної ланки (у 60,42 % хворих на лівій руці та 50 % – на правій) і, відповідно, підвищення артеріовенозного співвідношення за калібром (95,83 % зліва та 93,75 % справа), порушення артеріовенозного співвідношення за довжиною (80,21 % зліва, 86,46 % справа), спазм артеріол (45,83 % зліва, 57,29 % справа). Ці зміни вказують на розлади мікроциркуляції застійного характеру і узгоджуються з результатами дослідження [2] мікроциркуляторного русла за допомогою офтальмоскопії, де, на відміну від кортикального інсульту, було встановлено залежність між розширенням венулярної ланки та лакунарним типом інсульту.

Окрім дослідження структурних характеристик мікроциркуляторного русла, ми акцентували увагу на оцінці реологічних показників. Значне зниження швидкості кровотоку виявлено у 64 пацієнтів (66,67 %), помірне зниження – у 32 (33,33 %). Щодо в'язкості

Таблиця 1. Структурні характеристики капілярного русла у хворих з ЛІ різних вікових груп

Ознака	Норма	Вікова група			
		перша група (до 50 років) (n=8)	друга група (51–60 років) (n=36)	третя група (61–70 років) (n=31)	четверта група (71 рік і старше) (n=21)
		ліва рука	ліва рука	ліва рука	ліва рука
Калібр артеріоли (мкм)	6–8	права рука	права рука	права рука	права рука
		6,58±0,36	6,16±0,25	6,30±0,18	6,28±0,27
Калібр венули (мкм)	6–8	5,97±0,61*	5,64±0,18	5,99±0,20	5,93±0,17
		9,43±0,46*	8,42±0,30*	8,74±0,31*	8,71±0,56*
Загальна довжина капіляра (мкм)	200–500	8,13±0,55	7,73±0,26	8,49±0,27*	8,51±0,40*
		300,41±43,20	280,72±16,04	325,51±22,34	302,45±25,38
Довжина артеріолярної ланки (мкм)	100–250	264,35±33,88	265,52±15,12	337,67±26,60	300,71±27,02
		132,56±20,57	120,23±7,00	130,68±9,36	133,94±11,68
Довжина венулярної ланки (мкм)	100–250	120,00±16,67	113,26±7,08	140,64±12,33	127,88±10,91
		167,85±23,58	160,49±9,49	194,82±14,20	168,51±14,57
Коефіцієнт звивистості артеріол	0–0,1	144,34±17,62	152,26±8,59	197,03±14,93	172,83±16,64
		0,1±0,02	0,080±0,007	0,07±0,01	0,09±0,01
Коефіцієнт звивистості венул	0–0,1	0,05±0,01	0,11±0,01	0,08±0,01	0,08±0,01
		0,11±0,05*	0,09±0,01	0,08±0,01	0,09±0,02
Артеріовеноз. співвідношення за калібром	0–0,1	0,09±0,02	0,1±0,02	0,08±0,01	0,07±0,01
		0,30±0,02*	0,27±0,02*	0,27±0,02*	0,26±0,03*
Артеріовеноз. співвідношення за довжиною	0–0,1	0,27±0,04	0,27±0,02	0,29±0,03	0,29±0,02
		0,21±0,04*	0,24±0,02*	0,30±0,03*	0,19±0,03*
Периваскулярний набряк (мкм)	0–80	0,18±0,04*	0,25±0,02*	0,29±0,03*	0,23±0,03*
		82,33±9,81*	72,52±2,62	76,92±3,26	69,07±3,53
		78,89±9,74	76,80±2,73	79,44±3,88	78,47±4,12

Примітка. * – значення відмінне від норми, $p < 0,05$.

крові, то у 76 хворих (79,17 %) спостерігалася зернистість потоку еритроцитів (2 ступінь порушення в'язкості), а у 20 пацієнтів (20,83 %) – уповільнення кровотоку (1 ступінь порушення в'язкості). Отримані результати узгоджуються з даними [5], отриманими при дослідженні сублінгвального мікроциркуляторного русла у хворих з ЛІ.

Ми проаналізували зміни мікроциркуляторного русла у хворих різних вікових категорій. У 4 пацієнтів (50 %) першої групи діагностували значне зниження швидкості кровотоку та зернистість потоку еритроцитів, у решти – помірне зниження швидкості кровотоку поєднувалося з 1 (25 %) та 2 (25 %) ступенями порушення в'язкості крові.

У 18 хворих (50 %) другої групи було значне зменшення швидкості кровотоку та 2 ступінь порушення в'язкості крові, помірне зниження кровотоку та 1 ступінь порушення в'язкості крові виявлено у 7 (19,44 %); помірне зниження кровотоку та 2 ступінь порушення в'язкості крові – у 10 хворих (27,78 %), а у 1 хворого (2,78 %) – 1 ступінь порушення в'язкості крові поєднувався із значним зменшенням швидкості кровотоку.

У третій групі домінували пацієнти з 2 ступенем порушення в'язкості та значним зниженням швидкості кровотоку – 74,19 %, кількість хворих з помірним зниженням швидкості кровотоку в поєднанні з 1 та 2 ступенями порушень в'язкості була, відповідно, 12,9 та 9,68 %. Розподіл у найстаршій віковій групі був наступним: у 14 пацієнтів (66,67 %) – значне зниження швидкості кровотоку та зернистість потоку еритроцитів, у 3 пацієнтів (14,29 %) – поряд із значним зниженням швидкості кровотоку виявлено 1 ступінь порушення в'язкості, у 2 пацієнтів (9,52 %) – помірне уповільнення швидкості кровотоку та 1 ступінь порушення в'язкості й у 2 хворих (9,52 %) виявлено помірне зниження швидкості кровотоку та зернистість потоку еритроцитів.

Таким чином, найбільший відсоток пацієнтів із значним зниженням швидкості кровотоку в поєднанні з 2 ступенем порушення в'язкості крові був у третій та четвертій вікових групах – 74,19 та 66,67 %.

Враховуючи, що цукровий діабет є причиною розвитку діабетичної мікроангіопатії, вважали за доцільне оцінити показники капіляроскопії у хворих в гос-

троду періоді ЛІ з супутнім цукровим діабетом, порівняно з пацієнтами, які не хворіють цією недугою. Встановлено збільшення, порівняно з нормою, калібру венул та зменшення калібру артеріол у хворих обох груп, проте достовірної різниці між показниками не зафіксовано. Артеріоло-венулярне співвідношення за довжиною та калібром було вищим від норми в пацієнтів обох груп без суттєвої різниці між ними. Розмір периваскулярного набряку в обох групах був у межах норми.

Результати дослідження реологічних показників представлено на рисунку 1.

Відсоток хворих з помірним зниженням швидкості кровотоку в поєднанні з 1 та 2 ступенями порушень в'язкості крові в обох групах не мав достовірної різниці. Разом з тим, за умов наявності супутнього цукрового діабету, відсоток хворих зі значним зниженням швидкості кровотоку та 1 ступенем в'язкості крові був втричі більшим. Проте значне зменшення швидкості кровотоку поряд із 2 ступенем порушення в'язкості частіше спостерігали у групі хворих без супутнього цукрового діабету.

Таким чином, показники мікроциркуляції у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом достовірно не відрізнялися від таких у хворих без діабету. Отримані результати дещо суперечать очікуванням, тому ми провели додатковий аналіз анамнестичних даних. Усі пацієнти з цукровим діабетом отримували специфічну цукрознижувальну терапію. Окрім того, ми встановили, що 44,44 % хворих із супутнім цукровим діабетом регулярно приймали гіпотензивні препарати та антиагреганти, 50 % отримували ліки нерегулярно та 5,56 % не отримували лікування. У групі без цукрового діабету лише 9,46 % пацієнтів приймали гіпотензивні та антиагреганти регулярно, 66,22 % – нерегулярно та 24,32 % – взагалі не приймали препаратів. Отже, у групі з супутнім цукровим діабетом більший відсоток пацієнтів отримував гіпотензивні препарати, що можуть пояснити кращі показники мікроциркуляції у них.

З метою дослідження змін основних структурних та функціональних параметрів мікроциркуляторного русла в динаміці гострого періоду ЛІ під впливом лікування (магnezії сульфат 10,0 внутрішньовенно крап-

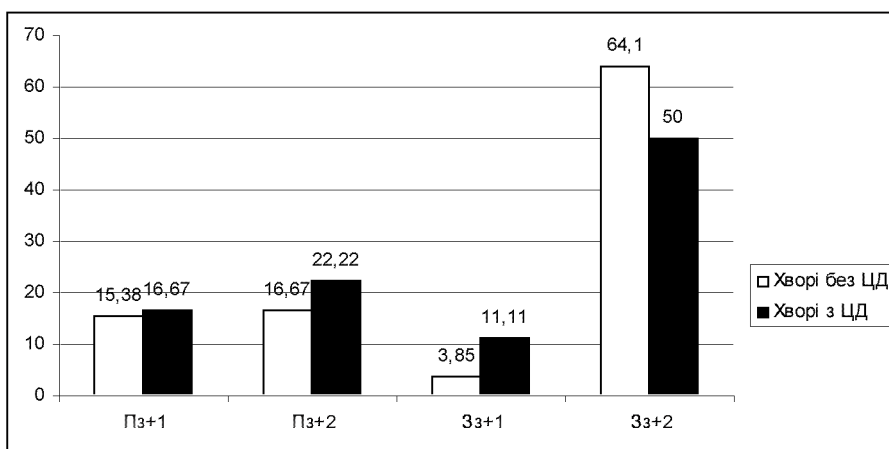


Рис. 1. Співвідношення хворих з помірним (Pz) та значним (Zz) зниженням швидкості кровотоку в поєднанні з 1 та 2 ступенями порушень в'язкості крові у групах з та без супутнього цукрового діабету, %.

линно, актовегін 10,0 внутрішньовенно струминно, церебралізін 10,0 внутрішньовенно струминно, тіоцетам 10,0 внутрішньовенно струминно, кардіомагніт

75мг per os), 20 хворим проводили капіляроскопію на першу та сьому доби інсульту. Отримані результати представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Показники капіляроскопії у хворих з ЛІ в динаміці (M±m)

Ознака	Норма	1 доба		7 доба	
		ліва рука	права рука	ліва рука	права рука
Калібр артеріоли (мкм)	6–8 мкм	6,21±0,27	6,37±0,25	6,13±0,36	5,88±0,30 p<0,05
Калібр венули (мкм)	6–8 мкм	8,49±0,46*	8,80±0,37*	8,19±0,59*	8,57±0,37*
Загальна довжина капіляра (мкм)	200–500 мкм	313,98±31,18	341,03±30,95	327,08±43,61	290,73±29,45 p<0,05
Довжина артеріолярної ланки (мкм)	100–250 мкм	137,59±13,65	150,56±13,58	143,00±19,60	125,50±13,15 p<0,05
Довжина венулярної ланки (мкм)	100–250 мкм	176,39±18,18	190,47±17,77	190,53±21,96	165,24±17,41 p<0,05
Коефіцієнт звивистості артеріол	0–0,1	0,08±0,01	0,07±0,01	0,09±0,01	0,10±0,01 p<0,01
Коефіцієнт звивистості венул	0–0,1	0,12±0,03*	0,08±0,01	0,11±0,02*	0,10±0,01
Артеріовеноз. співвідношення за калібром	0–0,1	0,26±0,02*	0,27±0,02*	0,24±0,03*	0,31±0,03*
Артеріовеноз. співвідношення за довжиною	0–0,1	0,20±0,03*	0,21±0,03*	0,25±0,04*	0,22±0,03*
Периваскулярний набряк (мкм)	0–80 мкм	79,90±4,25	90,83±6,05*	85,34±5,87*	93,69±5,09* p<0,05

Примітка. * – значення відмінне від норми, p<0,05 – різниця між показниками 1-ї та 7-ї доби.

Наприкінці першого тижня гострого періоду ЛІ зафіксовано достовірне (p<0,05) зменшення калібру і довжини артеріолярної та венулярної ланок судинного русла (права рука). На лівій руці виявлено ізольоване подовження венулярної ланки у процесі терапії, що носило достовірний характер (p<0,05).

Коефіцієнт звивистості артеріолярної ланки достовірно зріс за даними правої руки (p<0,05), наблизившись до верхньої межі норми. Коефіцієнт звивистості венул у процесі терапії за перший тиждень змін не зазнав. Враховуючи зміну калібру судин, змінилося артеріовенозне співвідношення за калібром, проте ці зміни не були достовірними. Ми виявили зростання артеріовенозного співвідношення за довжиною на лівій руці (p<0,01) за рахунок ізольованого подовження венулярної ланки на 7 добу, а також негативну динаміку у вигляді зростання периваскулярного набряку на 7 добу лікування, що однак не є достовірною.

Оцінюваний нами відрізок часу надто малий для отримання суттєвих змін з боку мікроциркуляції. Проте отримані мінімальні порушення можна трактувати як реакцію на інфузійну судинну терапію, спрямовану на покращення мікроциркуляції, що є традиційним для гострого періоду ішемічного інсульту. Збільшення периваскулярного набряку можна розцінювати як реакцію на додаткове надходження рідини у судинне русло.

ВИСНОВКИ 1. Для гострого періоду лакунарного інсульту характерна застійна форма розладів мікроциркуляції (розширення венулярної ланки, підвищення коефіцієнта звивистості капілярів, зростання артеріовенозного співвідношення за калібром та довжи-

ною, сповільнення капілярного кровотоку, порушення в'язкості крові).

2. З віком показники реології зазнавали негативної динаміки – збільшувалася кількість хворих із значним зниженням швидкості кровотоку та 2 ступенем порушення в'язкості крові (від 50 % у першій та другій групах до 74,19 та 66,67 %, відповідно у третій та четвертій групах).

3. Достовірної різниці між структурними характеристиками мікроциркуляторного русла у хворих з ЛІ і супутнім цукровим діабетом та без нього не встановлено.

4. Проведена судинна терапія (у т.ч. інфузійна) приводить до позитивних змін параметрів мікроциркуляції у 37,5 % пацієнтів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Progressive lacunar stroke: Review of mechanisms, prognostic features, and putative treatments / A. Del Bene, V. Palumbo, M. Lamassa [et al.] *International Journal of Stroke*. – 2012. – Vol. 7, (4). – P. 321–329.
2. Differences in retinal vessels support a distinct vasculopathy causing lacunar stroke / F. N. Doubal, T. J. MacGillivray, P. E. Hokke [et al.] // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72(20). – P. 1773–1778.
3. Fisher C. M. Capsular infarcts: the underlying vascular lesions / C. M. Fisher // *Arch Neurol*. – 1979. – Vol. 36. – P. 65–73.
4. Lammie G. A. Pathology of small vessel stroke / G. A. Lammie // *Br Med Bull*. – 2000. – Vol. 56. – P. 296–306.
5. Sublingual Microcirculation Change in Patients With Cerebral Small Vessel Disease / Mostafa Khalizada, Kemal Dogan, Can Ice, Jan Stam // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – P. 2071–2073.
6. A population-based study of the incidence and prognosis of lacunar stroke / S. Sacco, C. Marini, R. Totaro [et al.] // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66(9). – P. 1335–1338.

Отримано 29.11.13

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

ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ, АРТРОСОНОГРАФІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ЗМІН У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ НА ОСТЕОАРТРОЗ ІЗ СУПУТНИМ СИНОВІТОМ ПІСЛЯ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЕТАПУ РЕАБІЛІТАЦІЇ

ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ, АРТРОСОНОГРАФІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ЗМІН У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ НА ОСТЕОАРТРОЗ ІЗ СУПУТНИМ СИНОВІТОМ ПІСЛЯ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЕТАПУ РЕАБІЛІТАЦІЇ – Проведено клінічне спостереження 56 хворих на остеоартроз із супутнім синовітом колінних суглобів із застосуванням повторних лабораторних досліджень та артрозонографії протягом 12 місяців. На основі проведеного аналізу встановлено, що пацієнти, які проходили реабілітаційне лікування в санаторно-курортних закладах, мали тривале поліпшення клінічної симптоматики, цитокінового статусу та даних артрозонографії, порівняно з пацієнтами, які лікувались лише амбулаторно.

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ, АРТРОСОНОГРАФИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ОСТЕОАРТРОЗОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ СИНОВИТОМ ПОСЛЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЭТАПА РЕАБИЛИТАЦИИ – Проведено клиническое наблюдение 56 больных остеоартрозом с сопутствующим синовитом коленных суставов с применением повторных лабораторных исследований и артрозонографии в течении 12 месяцев. На основе проведенного анализа установлено, что пациенты, которые проходили реабилитационное лечение в санаторно-курортных учреждениях, имели длительное улучшение клинической симптоматики, цитокинового статуса и данных артрозонографии, по сравнению с пациентами, которые лечились только амбулаторно.

DYNAMICS OF CLINICAL, LABORATORY AND ARTROSONOGRAPHICAL CHANGES IN ELDERLY PATIENTS WITH ACCOMPANYING SYNOVIITIS OF OSTEOARTHRITIS AFTER SANATORIUM-RESORT STAGES OF REHABILITATION – A clinical observation of 56 patients with concomitant synovitis of osteoarthritis of the knee joints using repeated laboratory tests and arthrosonography during 12 months had place. Analysis of this cases detected that patients who underwent rehabilitation treatment in spa-resort establishments have continued improving of clinical symptoms, cytokine status and data of arthrosonography, in comparison with patients, who were treated in polyclinic conditions.

Ключові слова: остеоартроз, синовіт, артрозонографія, санаторно-курортне лікування.

Ключевые слова: остеоартроз, синовит, артрозонография, санаторно-курортное лечение.

Key words: osteoarthritis, synovitis, arthrosonography, sanatorium treatment.

ВСТУП Остеоартроз (ОА) – найрозповсюдженіша форма суглобової патології. Як причина неіездатності (при ходьбі та сходженні по сходах) у похилому віці остеоартроз посідає друге місце після захворювань серцево-судинної системи. В цілому 10–15 % осіб віком понад 60 років мають остеоартроз, і з постарінням населення він стає все більш важливим захворюванням. Хоча розвиток ОА і не впливає на життєвий прогноз, дана патологія є однією з основних причин передчасної втрати працездатності та інвалідизації, а також появи хронічного больового синдрому, що значно знижує якість життя пацієнтів [4].

При розвитку дегенеративних процесів у хрящовій тканині страждає і решта структури хряща: у синові-

альній оболонці розвивається запалення (синовіт); у прилеглий кістці збільшуються деструктивні процеси (субхондральні кісти) і паралельно з ними відбувається компенсаційне розростання кісткової тканини (остеофіти); послаблюється сухожилко-зв'язувальний апарат, що призводить до нестабільності суглоба [5]. Продукти деструкції хряща, які накопичуються в порожнині суглоба, викликають запалення синовіальної оболонки, гіпертрофію сосочкового апарату, підвищення складчастості та ущільнення синовії. Синовіт часто осумкований в заворотах та складках синовії. Наявність синовіту сприяє прогресуванню процесів дегенерації та деструкції суглобових структур, усугублює перебіг захворювання [2]. При синовіті активуються різні медіатори запалення: інтерлейкіни, фактор некрозу пухлини, простагландини, металопротеїнази, супероксидні радикали, оксид азоту та багато інших, які деструктивно впливають на різні суглобові структури, і, насамперед, на гіаліновий хрящ, посилюючи в ньому каталічні процеси [6, 11].

Одним з істотних чинників, що впливає на перебіг і прогноз ОА, є своєчасна діагностика та лікування не тільки дегенеративних змін в суглобі, але і вторинних запальних процесів, що посилюють перебіг захворювання. Основним методом діагностики ревматологічних захворювань, які вражають колінні суглоби, на території України залишається рентгенологічний. Досить часто патологічні зміни, які виявляються за допомогою стандартного рентгенологічного дослідження, є неспецифічними, призводять до встановлення помилкового діагнозу, і, як наслідок, затримують призначення адекватного лікування, що в цілому впливає на прогноз та віддалені наслідки [2, 10]. Водночас ультразвукове дослідження суглобів (артрозонографія (АСГ)) дозволяє в більшості випадків виявити зміни вже на ранніх стадіях захворювання (дорентгенологічний), провести диференційну діагностику між остеоартрозом та іншими захворюваннями, і, відповідно, призначити специфічне лікування [1, 3]. Запальна рідина і запалена потовщена синовіальна оболонка, що вистилає порожнину суглобової капсули при синовіті, добре візуалізується при АСГ. Метод АСГ дозволяє оцінити товщину гіалінового хряща, товщину синовіальної оболонки, визначити наявність рідини в порожнині суглоба, а також побачити крайові кісткові остеофіти, часто недоступні для візуалізації при використанні рентгенологічного методу дослідження [3]. Хоча сонографічні ознаки синовіту при ОА колінних суглобів описані досить повно [8, 9], разом з тим, робіт, присвячених вивченню динаміки цих змін у хворих похилого віку під впливом санаторно-курортного лікування, немає.

На сьогодні особливий інтерес викликає санаторний етап реабілітації, завданнями якого є профілактика прогресування процесу, стимуляція компенсатор-

них можливостей опорно-рухового апарату і можливе відновлення функції суглобів.

Метою дослідження стало вивчення динаміки клінічних, артросонографічних, лабораторних показників протягом 12 місяців у пацієнтів похилого віку з ОА після проходження санаторно-курортного етапу реабілітації.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В основу роботи покладено результати клінічного спостереження 56 хворих на ОА колінних суглобів, діагноз встановлювали за критеріями Американської ревматологічної колегії [2, 7]. Критеріями включення були: вік пацієнтів старше 60 років, тривалість захворювання (після встановлення діагнозу) ≥ 1 року, наявність супутнього синовіту. В дослідження не включали хворих з іншими запальними захворюваннями суглобів, які перенесли травми й операції на колінних суглобах. Серед хворих було 10 чоловіків та 46 жінок. Середній вік спостережуваних дослідження становив 64,2 року. При рентгенографії суглобів у 12 пацієнтів визначили I стадію ОА за Kellgren-Lawrence, у 35 – II, у 9 – III стадії. Усім пацієнтам проведено ультразвукове та рентгенологічне дослідження колінних суглобів. Ми дотримувалися стандартної схеми ультразвукового дослідження колінних суглобів [3], при якій огляд суглоба починається з переднього доступу, потім – бічних відділів та закінчується задніми відділами суглоба в поздовжній та поперечній проекціях. При сонографії оцінювали товщину синовіальної оболонки, наявність вільної рідини в сумках та заворотах. Виділяли наступні ступені потовщення синовіальної оболонки: 0 – відсутність гіпоехогенних структур або їх товщина < 2 мм, I – товщина синовіальної оболонки – 2–4 мм, II – 4–6 мм, III – > 6 мм. Застосовували таку шкалу градації накопичення вільної рідини в сумках та заворотах: 0 – відсутність рідинних структур, I – наявність 5–10 мл рідини, II – наявність 10–20 мл рідини, III – наявність > 20 мл рідини.

Артросонографічне дослідження проводили лінійним мультисигнальним датчиком (5/7,5/10 МГц) з використанням апарату HONDA HS 2000. Перше АСГ-дослідження проводили в той же день, що і клінічне дослідження. Для оцінки ступеня вираження больового синдрому в суглобах було використано візуальну аналогову шкалу (ВАШ), а для характеристики функціональних порушень – опитувальник Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) [2]. Всім пацієнтам проводили лабораторне дослідження, що включало загальний аналіз крові (включаючи ШОЕ), в сироватці крові визначали вміст СРБ, прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α) та протизапальних (ІЛ-10) цитокінів, у нг/л методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-наборів ТОВ “УкрмедДон”.

Повторні дослідження проводили через 6 місяців і через 1 рік. У разі ураження обох суглобів у результаті дослідження включали дані про суглоб з більш вираженим синовітом.

Усіх пацієнтів методом рандомізації було поділено на дві групи. Відчутної різниці за основними вихідними клініко-функціональними показниками між групами не спостерігали. Контрольну групу склали 14 пацієнтів того ж віку без суглобової патології. Схема лікування між досліджуваними групами відрізнялася наявністю в одній з груп санаторно-курортного етапу

реабілітації. У першій групі пацієнти приймали препарати, що містять хондроїтин сульфат (протягом 6 місяців на рік) і курси НПЗП, серед яких в основному хворі отримували мелоксикам (у дозі 7,5 мг/д) або німесулід (у дозі 100–200 мг/д) протягом 7–10 днів при загостренні. Пацієнти другої групи упродовж 18–21 дня знаходились на санаторно-курортному лікуванні (1 раз на рік), в схему реабілітації входили: сірководневі ванни з концентрацією 80 мг/л тривалістю 10 хв при температурі води 36 °С, на курс 8 процедур через день; аплікації голубої глини температурою 26 °С через день; інтерференцтерапія та магнітолазер на уражені суглоби по 8 процедур по чергово через день; пневмомасаж; заняття лікувальною гімнастикою. Після санаторно-курортного етапу реабілітації пацієнти приймали препарати, що містять хондроїтин сульфат (протягом 6 місяців на рік), при загостренні НПЗП.

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початку дослідження вираження болю, за даними індексу WOMAC та ВАШ, у першій та другій групах вірогідно не відрізнялись. При оцінці результатів первинного сонографічного дослідження спостережуваних пацієнтів з ОА ознаки помірного потовщення синовіальної оболонки (до 4 мм) відмічали у 21,5 % хворих. Більш виражене потовщення синовіальної оболонки (від 4 до 6 мм) – у 51 %, виражене потовщення (> 6 мм) було у 27,5 % пацієнтів. Накопичення вільної рідини в сумках та заворотах виявлено у всіх пацієнтів, при цьому в 29,7 % пацієнтів кількість рідини становила до 10 мл, у 44,6 % – до 20 мл, у 25,7 % – більше 20 мл рідини. У 57,2 % хворих виявили кісти Бейкера. У 23,6 % пацієнтів з ОА, при проведенні рентгенологічного обстеження колінних суглобів, змін не виявлено, однак при ультразвуковому дослідженні відзначалося збільшення кількості рідини у надколінковій сумці (14,31 \pm 2,43) мл із помірним потовщенням синовіальної оболонки (3,67 \pm 0,56) мм. Цитокіновий профіль у пацієнтів вказував на підвищену активність запального процесу.

При аналізі даних клініко-лабораторних та сонографічних показників спостережуваних пацієнтів, проведеного через 6 та 12 місяців (табл.), отримано достовірні відмінності в другій групі у значеннях більшості показників, що відображають активність синовіту. Сонографічні зміни супроводжувалися клінічним ефектом: спостерігалось зниження значень індексу WOMAC, інтенсивності болю за ВАШ, разом з тим, як динаміка ШОЕ та СРБ була статистично недостовірною. Також достовірно позитивною була динаміка щодо зниження прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1, інтерлейкін-6) та підвищення протизапального цитокіну інтерлейкіну-10. Таким чином, отримані дані свідчать, що у хворих похилого віку на ОА з синовітом, які отримували 1 раз на рік санаторно-курортне лікування і приймали упродовж 6 місяців структурно-модифікуючі препарати, достовірно зменшувалась інтенсивність больового синдрому, покращувалась якість життя та зменшувався підвищений вміст гострофазових запальних маркерів.

Таблиця. Дані клініко-лабораторної та сонографічної динаміки обстежуваних хворих на ОА з хронічним синовітом упродовж 12 місяців

Показник	Контрольна група (n=14)	Хворі на ОА першої групи (n = 27)			Хворі на ОА другої групи (n = 29)		
		перше дослідження	через 6 місяців	через 1 рік	перше дослідження	друге – через 6 місяців	третє – через 1 рік
Біль у суглобах за ВАШ (мм)		53,22±1,33	48,48±1,69	52,44±1,68	55,55±1,56	35,59±1,24*	37,66±1,29*
Індекс WOMAC (бали)		5,15±0,20	4,48±0,13	5,07±0,17	5,24±0,18	3,28±0,13*	3,62±0,14*
ШОЕ (мм/год)	5,0±0,3	12,3±0,5	10,0±0,1	11,6±0,3	14,2±0,5	8,1±0,4	7,2±0,1
СРБ (мг/л)	4,9±0,2	8,8±0,3	8,5±0,5	8,9±0,4	9,4±0,3	5,6±0,5	6,2±0,2
ІL-1β (нг/л)	5,50±0,84	51,32±2,64	38,01±2,65	31,94±2,73	51,04±2,79	30,30±1,88	22,04±1,36*
ІL-6 (нг/л)	7,6±0,98	36,86±1,30	32,51±1,46	32,56±1,46	36,71±1,89	25,38±1,44*	23,97±1,31*
ІL-10 (нг/л)	8,9±0,85	16,34±0,49	20,45±0,78	18,39±0,60	16,16±0,44	23,58±0,90*	21,76±0,65*
ФНП-α (нг/л)	10,23±0,34	14,47±0,44	15,12±0,44	15,05±0,40	13,69±0,55	14,78±0,39	14,63±0,38
Товщина синовіальної оболонки (мм)		4,70±0,28	3,81±0,19	4,56±0,20	4,97±0,21	2,97±0,18*	2,86±0,15*
Накопичення рідини в сумках та заворотах (мл)		27,30±1,33	22,67±1,30	21,70±1,27	28,28±1,18	16,34±0,79*	11,31±1,08*

Примітка. * – достовірність відмінностей між показниками до і після лікування (p<0,001).

ВИСНОВОК Наявність санаторно-курортного етапу реабілітації в комплексному лікуванні хворих похилого віку на ОА колінних суглобів з сонографічними ознаками стійкого синовіту сприяє більш тривалому впливові на запалення синовіальної оболонки, посилює знеболювальний та регенераторний вплив.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Алешкевич А. И. Ультразвуковая диагностика пораженного коленного сустава / А. И. Алешкевич // Новости лучевой диагностики. – 2002. – № 1–2. – С. 48–51.
- Коваленко В. Н. Остеоартроз : практическое руководство / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. – К. : Морион, 2005. – 592 с.
- Коваленко В. М. Застосування МРТ та УЗД у діагностиці остеоартрозу / В. М. Коваленко, О. П. Борткевич // Український ревматологічний журнал. – 2010. – № 1 (39). – С. 55–86.
- Поворознюк В. В. Остеоартроз / В. В. Поворознюк // Мистецтво лікування. – 2004. – № 3. – С. 16–23.
- Проценко Г. О. Алгоритм діагностики та лікування хворих на остеоартроз / Г. О. Проценко // Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 3. – С. 91–95.
- A central role for the nuclear factor-κB pathway in anti-inflammatory and proinflammatory actions of mechanical strain / S. Agarwal, P. Long, A. Seyedain [et al.] // FASEB J. – 2003. – Vol. 17. – P. 899–901.
- The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee / R. Altman, E. Asch, D. Bloch [et al.] // Arthritis Rheum. – 1986. – № 29. – P. 1039–1049.
- EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 2: Exploring decision rules for clinical utility / P. Conaghan, M. A. D'Agostino, P. Ravard [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – № 64. – P. 1710–1714.
- Grassi W. Ultrasonography in osteoarthritis / W. Grassi, E. Filippucci, A. Farina // Arthritis Rheum. – 2005. – № 34 (Suppl. 2). – P. 19–23.
- Isenberg D. A. Imaging in Rheumatology / D. A. Isenberg, P. Renton; Oxford University Press, 2003. – 240 p.
- Pickvance E. A. Immunolocalization of selected cytokines and proteases in canine articular cartilage after transarticular loading / E. A. Pickvance, T. R. Oegema Jr., R. C. Thompson // J. Orthop. Res. – 1993. – Vol. 113. – P. 313–323.

Отримано 29.11.13

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КАРДІОЕМБОЛІЧНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КАРДІОЕМБОЛІЧНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ – У 72 хворих вивчено деякі особливості перебігу (кардіоемболічного ішемічного інсульту) КЕІ та чинники, що впливають на тяжкість інсульту і регрес неврологічного дефіциту протягом гострого періоду. Встановлено, що серед КЕІ переважають тяжкі та середньої тяжкості інсульти (у 79,2 % випадках) з повільним регресом неврологічного дефіциту та відновленням ступеня повсякденного функціонування. До чинників, що впливають на вихід КЕІ у гострому періоді, відносять: розмір інфарктного вогнища, наявність загальноомозкової симптоматики та геморагічної трансформації, ступінь серцевої недостатності.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПЕРЕДСЕРДИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ – В 72 больных изучено некоторые особенности течения кардиоэмболического ишемического инсульта (КЭИ) и факторы, влияющие на тяжесть инсульта и регресс неврологического дефицита на протяжении острого периода. Установлено, что среди КЭИ преобладают тяжелые и средней тяжести инсульты (в 79,2 % случаях) с медленным регрессом неврологической симптоматики и восстановлением степени повседневного функционирования. К факторам, которые влияют на выход КЭИ в остром периоде, относятся: размер инфарктного очага, наличие общемозговой симптоматики и геморрагической трансформации, степень сердечной недостаточности.

CLINICAL FEATURES OF CARDIOEMBOLIC ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION IN ACUTE PERIOD – In the 72 patients studied some features of cardioembolic ischemic stroke (CIS) and the factors that make influence of the stroke severity and the regression of neurological deficit during the acute period. Were established that among CIS dominated severe and moderate stroke (79,2 %) with a slow regression of neurological symptoms and recovery degree of daily functioning. Factors which make influence of CIS outcome, include: the size of infarction foci, the presence of general cerebral symptoms and hemorrhagic transformation, degree of heart failure.

Ключові слова: кардіоемболічний ішемічний інсульт, гострий період, тяжкість інсульту.

Ключевые слова: кардиоэмболический ишемический инсульт, острый период, тяжесть инсульта.

Key words: cardioembolic ischemic stroke, acute period, severity of stroke.

ВСТУП Серед численних причин кардіогенної емболії найбільше значення має неревматична фібриляція передсердь (ФП) [3]. ФП є найпоширенішою серцевою аритмією. Поширеність ФП складає 0,4 % серед населення в цілому і збільшується з віком до 6–8 % у вісімдесятирічних [7]. ФП є причиною 1–2 % госпіталізацій у всьому світі [1]. Ішемічний інсульт (ІІ) є найбільш інвалідизуючим наслідком ФП. У осіб похилого віку ФП є найважливішою причиною ІІ. Ризик кардіоемболічного ішемічного інсульту (КЕІ) збільшується принаймні в 6 разів у хворих з ФП [6]. Встановлено, що серед усіх інсультів кожен шостий відбувається у пацієнтів з ФП [5]. КЕІ у хворих з ФП, загалом, більш тяжкий, пов'язаний з вищим ризиком

смертності та схильності до ранніх і відтермінованих рецидивів. Пацієнти з ФП мають вищий ризик смерті протягом 30 днів і смерті або інвалідності при виписці порівняно з пацієнтами без ФП. Факторами ризику ІІ при ФП є: попередні емболії (включаючи ТІА або ІІ в анамнезі), вік >65 років, структурні хвороби серця, ревматичні й інші серйозні захворювання клапанів серця, штучні протези клапанів, гіпертонія, серцева недостатність із значною систолічною дисфункцією лівого шлуночка, діабет та ішемічна хвороба серця [5].

Проведені дослідження показали, що при КЕІ з ФП результати тромболізу також були менш сприятливими, ніж у пацієнтів без ФП. Після внутрішньовенного тромболізу у хворих з ФП був підвищений ризик внутрішньочерепного крововиливу (будь-якого типу) порівняно з хворими без ФП (16,5 проти 11,6 %) [8].

Таким чином, вихід після КЕІ у хворих з ФП залежить від багатьох факторів.

Метою роботи стало вивчення деяких особливостей перебігу КЕІ та чинників, що впливають на тяжкість інсульту і регрес неврологічного дефіциту протягом гострого періоду.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під спостереженням перебувало 72 хворих з КЕІ, які були на стаціонарному лікуванні в інсультному відділенні Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні. Вік хворих склав від 45 до 75 років (в середньому $63,7 \pm 1,4$ року): хворих віком 45–60 років було 27 (37,5 %), старше 60 років – 45 (62,5 %). Частка чоловіків становила 42 (58,3 %), жінок – 30 (41,7 %). КЕІ у каротидному басейні діагностовано у 64 (88,9 %) хворих: у тому числі в басейні правої середньої мозкової артерії (СМА) – 34 (47,2 %), лівої СМА – 38 (52,8 %). КЕІ у вертебро-базиллярному басейні виявлено у 8 (11,1 %) хворих.

До обстеження ми включали пацієнтів з встановленим діагнозом КЕІ відповідно до критеріїв TOAST та наявністю ішемічного вогнища за даними комп'ютерної томографії (КТ) (Astelon 4, Toshiba). Критеріями встановлення діагнозу КЕІ були: особливості початку захворювання (раптова поява максимально вираженого неврологічного дефіциту на початку захворювання), супутня кардіальна патологія з високим ризиком емболічних ускладнень, відсутність стенозуючого процесу в інтра- та екстракраніальних артеріях. Критеріями виключення були: наявність повторних ІІ та порушення свідомості глибше за сопор (за шкалою Глазго менше 9–10 балів), хронічна серцева недостатність ІІІ стадії і вище ІІІ функціонального класу за NYHA, хронічна хвороба нирок (швидкість фільтрації ≤ 60 мл/хв), цукровий діабет. Тяжкість стану хворих та ступінь неврологічного дефіциту визначали на 1-шу, 7-му та 14-ту доби за шкалою NIHSS. Для оцінки активності повсякденної життєдіяльності визначали

індекс Бартела. Відповідно до нього показники від 0 до 20 балів відповідають повній залежності, від 21 до 60 балів – вираженій, від 61 до 90 балів – помірній, від 91 до 99 балів – легкій залежності у повсякденному житті.

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA. Порівняння вибірок здійснено із застосуванням критерію Стюдента (t) та коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Серед причин KEI у всіх хворих виявлено неревматичну ФП: постійна форма ФП – у 52 (72,2 %), пароксизмальна – у 20 (27,8 %) хворих. Тахісистолична форма ФП мала місце у 43 (59,7 %), нормосистолична – у 24 (33,3 %) та брадисистолична – у 4 (%) пацієнтів. Постінфарктний кардіосклероз діагностовано у 8 (11,1 %), протезовані клапани серця – у 2 (2,8 %) хворих. Гіпертонічна хвороба мала місце у 40 (55,6 %) пацієнтів. У 33 (45,8 %) хворих виявлено ІХС та стенокардію напруги, у 4 (5,6 %) хворих – ожиріння I–II ст.

Лише 32 (44,4 %) пацієнтів отримували антиагреганти постійно, 20 (27,8 %) – епізодично, 4 (5,6 %) приймали антикоагулянти. 23 (31,9 %) хворих постійно отримували гіпотензивні препарати, 15 (20,8 %) – епізодично.

Ознаки серцевої недостатності відмічали у 69 (95,8 %): СН I ст. – 39 (54,2 %), СН ІІА – 26 (36,1 %), СН ІІБ – 3 (4,2 %).

Відповідно до змін на КТ розміри інфарктного вогнища були наступними: малі (до 10 см³) – у 8 (11,1 %), середні (10–100 см³) – у 46 (63,9 %) та великі (>100 см³) – у 18 (25,0 %) пацієнтів. Середній розмір вогнища становив (85,7±6,5) см³. Геморагічна трансформація (ГТ) мала місце у 8 (11,1 %) випадках. Одне вогнище виявлено у 64 (88,9 %), два – у 6 (8,3 %) та три – у 2 (2,8 %) хворих. набряк навколо вогнища відмічали у 20 (27,8 %) хворих, у 7 (9,7 %) з них зі зміщенням серединних структур. Ознаки ДЕ діагностовано у 37 (51,4 %) хворих. Кісти виявлено у 16 (22,2 %) хворих з KEI, що свідчить про високу частоту “німих” інфарктів у пацієнтів з ФП і узгоджується з даними інших авторів. Розширення бокових шлуночків було у 24 (33,3 %) пацієнтів, середній розмір становив (9,84±0,56) мм. Ознаки атрофії кори виявлено у 16 (26,4 %) хворих. Вогнища здебільшого візуалізувалися у кірково-підкіркових відділах тім'яної та тім'яно-скроневої ділянок у 40 (55,6 %) випадках. Інфаркт у ділянці підкіркових ядер діагностовано у 24 (33,3 %), у потиличній частці – у 3 (4,2 %) та у мозочку – у 5 (6,9 %) пацієнтів. Вогнища частіше локалізувалися в ділянці васкуляризації кіркових гілок САМ та сусідніх судинних басейнів. Ділянки таких інфарктів мали клиноподібну форму.

Початок інсульту в 68 (94,4 %) пацієнтів був гострим, у 4 (5,6 %) – з передвісниками у вигляді коливання АТ. KEI переважно виникав вдень – у 62 (86,1 %), вночі – лише в 10 (13,9 %) хворих. У більшості пацієнтів АТ у дебюті інсульту був підвищеним – у 47 (65,3 %) випадках, в межах норми – в 19 (26,4 %) хворих та зниженим – у 3 (4,2 %) пацієнтів. У середньому систолічний АТ склав (160,5±2,3) мм рт. ст., діастолічний – (96,1±1,7) мм рт. ст. При KEI з ФП

та ГХ в дебюті відмічався вищий САТ та ДАТ, ніж у пацієнтів без ГХ. Так, САТ у хворих з супутньою ГХ на початку KEI склав (175±3,1) мм рт. ст., ДАТ – (101,2±2,8) мм рт. ст. ЧСС в середньому становила (85,8±2,9) уд./хв.

У 15 (20,8 %) пацієнтів виявлено порушення свідомості, які у 5 випадках супроводжували ГТ. У 7 (9,7 %) хворих відмічали психомоторне збудження, у 3 (4,2 %) – оглушення та ще в 5 (6,9 %) – сопор. За шкалою Глазго рівень свідомості склав (13,6±0,1) бала. Загальнономозкову симптоматику відмічали у 39 (54,2 %), мінгеальний синдром – в 31 (43,1 %) пацієнтів, зокрема симптом Керніга – в 31 (43,1 %), ригідність потиличних м'язів – у 16 (25,0 %), болючість тригемінальних точок – у 25 (34,7 %) хворих. Судомний синдром у дебюті спостерігали в 3 (4,2 %) хворих.

У клінічному статусі хворих з KEI виявляли наступні вогнищеві симптоми. Рухові порушення були у 48 (66,7 %) пацієнтів. Серед них: геміпарез – у 62 (57,94 %), геміплегія – у 9 (12,5 %), монопарез – у 1 (1,4 %) хворих. Підвищений м'язовий тонус спостерігали у 26 (36,1 %), знижений – у 22 (30,6 %), патологічні стопні знаки – у 51 (70,8 %) та рефлекси орального автоматизму – в 66 (70,82 %) пацієнтів. Розлади мови за типом дизартрії виявлено у 5 (6,9 %), моторну афазію – у 10 (19,4 %), сенсомоторну – в 7 (9,7 %), сенсорну – у 6 (8,3 %), амнестичну – в 1 (1,4 %), аграфію – у 1 (1,4 %) хворих. Недостатність функції лицевого нерва мала місце у 66 (91,7 %), парез язика – в 58 (72,2 %) хворих. Чутливі розлади за гемітипом виявлено у 41 (56,9 %) хворого, астереогнозію – в 1 (1,4 %). KEI у вертебро-базиллярному басейні проявлялися вестибулярним синдромом у 16 (22,2 %) хворих, окоруховими порушеннями – у 3 (4,2 %), бульбарним синдромом – в 5 (5,61%), атаксією – у 16 (22,2 %), змінами поля зору – в 3 (4,2 %) пацієнтів. З вегетативних порушень найчастіше виникали: патологічне дихання – 4 (5,6 %), порушення функції тазових органів – 4 (5,6 %), гіпергідроз – 8 (11,1 %). Ранній повторний емболізм (протягом перших 7 днів KEI) спостерігали у 4 (5,6 %) пацієнтів: периферичний емболізм кінцівки – у 2 (2,7 %) та церебральний – в 2 (2,7 %) хворих.

Середній рівень неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у хворих з KEI становив (10,6±0,8) бала. У 15 (20,8 %) хворих діагностовано легкий KEI, у 30 (41,7 %) – інсульт середньої тяжкості, у 22 (30,5 %) – тяжкий та у 5 (6,9 %) пацієнтів – дуже тяжкий інсульт. При оцінці активності повсякденної життєдіяльності за індексом Бартела повну залежність від навколишніх виявлено у 28 (38,9 %), виражену – в 23 (31,9 %) та помірну – в 21 (29,2 %) пацієнтів.

Ступінь регресу неврологічної симптоматики у гострому періоді KEI та відновлення повсякденного функціонування відображено в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, у пацієнтів з KEI зменшення неврологічного дефіциту відбувалося повільно. Достовірне поліпшення за шкалами NIHSS та Бартел відмічали лише на 14-ту добу інсульту. Це можна пояснити патогенетичним впливом ФП на регуляцію мозкового кровообігу. Як пароксизмальна, так і постійна форма ФП при KEI в умовах порушеної ауторегуляції мозкового кровотоку можуть негативно впливати на

Таблиця 1. Тяжкість KEI на 1-шу, 7-му та 14-ту доби за шкалами NIHSS, Бартел ($M \pm m$)

Шкала	Доба інсульту		
	1-ша	7-ма	14-та
NIHSS	10,60±0,73	9,45±0,75	7,36±0,90*
Бартел	39,56±3,64	45,54±3,71	54,33±2,72*

Примітка. * – показники достовірні по відношенню до значень на 1-шу добу.

репаративні процеси в зоні церебральної ішемії [2] та спричиняти повільний регрес неврологічної симптоматики.

Проаналізовано чинники, що впливають на тяжкість KEI у гострому періоді. Не встановлено достовірної відмінності між значеннями NIHSS у хворих із KEI з постійною та пароксизмальною формами ФП. На першу добу тяжкість KEI у пацієнтів з постійною формою ФП склала (10,10±0,86) бала, при пароксизмальній ФП – (10,52±0,95) бала; на 7-му – NIHSS становила відповідно (8,86±0,73) бала і (9,59±0,81) бала та на 14 добу – (7,25±0,69) бала і (8,32±0,84) бала. Також не знайдено достовірних кореляційних зв'язків між вихідним рівнем САТ і ДАТ та ступенем тяжкості ІІ протягом гострого періоду KEI.

Встановлено, що регрес неврологічної симптоматики залежить від розміру KEI. Так, достовірно ($p < 0,05$) вищий неврологічний дефіцит відмічали у хворих з великими KEI порівняно з пацієнтами з малим мозковим інфарктом (табл. 2). Ступінь неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS перебував у прямому достовірному кореляційному зв'язку між розміром вогнища інфаркту в першу добу ($r=451$, $p=0,005$), 7-му ($r=412$, $p=0,025$) та 14-ту доби захворювання ($r=421$, $p=0,032$).

У таблицях 3, 4 наведено тяжкість KEI протягом гострого періоду залежно від наявності загально мозкової симптоматики та ГТ.

Встановлено достовірно ($p < 0,05$) швидше відновлення неврологічного дефіциту протягом гострого періоду KEI у пацієнтів без загально мозкової симптоматики та без ГТ, порівняно з хворими, у яких відмічали загально мозковий синдром та ознаки ГТ на КТ. У помірному прямому достовірному зв'язку з показниками шкали NIHSS перебував ступінь порушення свідомості за шкалою Глазго на 1-шу ($r=425$, $p=0,001$) та на 7-му доби ($r=435$, $p=0,001$) KEI.

Виявлено, що на тяжкість KEI впливає наявність у хворих ГХ. Так, при поєднанні ФП з ГХ достовірно ($p < 0,05$) частіше відмічали тяжкі KEI ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів без ГХ: у 50,0 проти 23,3 % випадків. Відповідно, відмічено повільніший регрес неврологічної симптоматики у хворих з поєднанням ФП та ГХ протягом гострого періоду KEI. Це зумовлено тим, що гіпертрофія лівого шлуночка, що розвивається внаслідок АГ, сама по собі є незалежним фактором ризику розвитку гострого порушення мозкового кровообігу та фактором, що впливає на вихід з інсульту [4].

Тяжкість KEI у першу добу прямо корелювала з ЧСС ($r=0,511$, $p=0,045$), у подальшому така залежність була відсутня. Тяжкість KEI та регрес неврологічного дефіциту залежали від ступеня СН. Виявлено помірний достовірний кореляційний зв'язок у гострому періоді мозкової емболії між ступенем СН та значеннями шкали NIHSS на 1-шу ($r=490$, $p=0,012$), 7-му ($r=478$, $p=0,018$) та 14-ту доби ($r=390$, $p=0,022$) інсульту.

Таблиця 2. Тяжкість KEI на 1-шу, 7-му та 14-ту доби за шкалою NIHSS залежно від розміру інфарктного вогнища ($M \pm m$)

NIHSS (доба)	Розмір вогнища		
	малий (n=8)	середній (n=46)	великий (n=18)
1-ша	7,83±0,79	9,38±0,81	13,77±1,21*
7-ма	7,23±0,81	8,52±0,88	11,67±0,95*
14-та	6,13±0,77	7,72±0,85	10,61±0,74*

Примітка. * – показники достовірні по відношенню до значень хворих з малим розміром інфаркту.

Таблиця 3. Тяжкість KEI на 1-шу, 7-му та 14-ту добу за шкалою NIHSS залежно від загально мозкової симптоматики ($M \pm m$)

NIHSS (доба)	Загально мозкова симптоматика	
	відсутня (n=33)	наявна (n=37)
1-ша	8,48±0,81	11,63±1,02*
7-ма	7,40±0,77	10,61±1,09*
14-та	6,62±0,73	9,47±0,85*

Примітка. * – показники достовірні по відношенню до значень хворих без загально мозкової симптоматики.

Таблиця 4. Тяжкість KEI на 1-шу, 7-му та 14-ту доби за шкалою NIHSS залежно від наявності ГТ ($M \pm m$)

NIHSS (доба)	Геморагічна трансформація	
	відсутня (n=64)	наявна (n=8)
1-ша	9,87±0,84	12,67±1,12*
7-ма	8,81±0,82	11,33±1,29*
14-та	6,62±0,73	9,47±0,85*

Примітка. * – показники достовірні по відношенню до значень хворих без ГТ.

Таким чином, було встановлено, що предикторами поганого відновлення неврологічного дефіциту в гострому періоді KEI були: великий розмір інфарктного вогнища, наявність загально мозкової симптоматики та ГТ, порушення свідомості та наявність серцевої недостатності.

ВИСНОВКИ 1. Серед KEI переважають тяжкі та середньої тяжкості інсульти – у (79,2 %) випадках з повільним регресом неврологічного дефіциту та відновленням ступеня повсякденного функціонування у гострому періоді.

2. До чинників, що впливають на вихід KEI у гострому періоді, відносять: розмір інфарктного вогнища, наявність загально мозкової симптоматики та геморагічної трансформації, ступінь серцевої недостатності.

3. Виявлено достовірний кореляційний зв'язок між тяжкістю KEI на 1-шу, 7-му та 14-ту доби та розміром інфаркту, ступенем порушення свідомості у дебюті захворювання та ступенем серцевої недостатності.

Перспективи подальших досліджень будуть спрямовані на вивчення патогенетичних механізмів, що впливають на тяжкість KEI та регрес неврологічного дефіциту в гострому періоді.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вторичная профилактика инсульта — взгляд невролога / В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская, Н. А. Пряникова [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 19–23.

2. Суслина З. А. Очерки ангионеврологии / З. А. Суслина. – М. : Атмосфера, 2005. – С. 108–116.

3. Фоякин А. В. Кардиальные аспекты патогенеза ишемических инсультов / А. В. Фоякин, Л. А. Гераскина // Международный неврологический журнал. – 2006. – 3 (7).

4. Cardiovascular morbidity and mortality in losartan interventional for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / B. Dahlof, R. Devereux, S. Kjeldsen [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.

5. Mattle H. P. Atrial fibrillation and stroke / H. P. Mattle, M. Schwertzmann, Ch. Seiler // Ther Umsch. – 2003. – Sep. – N 60(9). – P. 527–534.

6. Ferro J. M. Atrial fibrillation and cardioembolic stroke / J. M. Ferro // Minerva Cardioangiol. – 2004. – Apr. – N. 52(2). – P. 111–124.

7. Ferro J. M. Cardioembolic stroke: an update / J. M. Ferro // Lancet Neurol. – 2003. – Mar. – N. 2(3). – P. 177–188.

8. Atrial fibrillation in ischemic stroke: predicting response to thrombolysis and clinical outcomes / G. Saposnik, D. Gladstone, R. Raptis [et al.] // STROKE. – 2013. – Jan. – N 44(1). – P. 99–104.

Отримано 20.01.14

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА В УМОВАХ КОМОРБІДНОСТІ

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА В УМОВАХ КОМОРБІДНОСТІ – Проаналізовано особливості перебігу гострого інфаркту міокарда (ІМ) на тлі супутньої патології. Встановлено, що коморбідність модифікує клінічну картину, потенціює розвиток ускладнень, збільшує стаціонарну летальність та віддалену смертність у хворих на ІМ і вимагає внесення коректив у стандартні клінічні протоколи лікування.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ – Проанализированы особенности течения острого инфаркта миокарда (ИМ) на фоне сопутствующей патологии. Установлено, что коморбидность модифицирует клиническую картину, потенцирует развитие осложнений, увеличивает стационарную летальность и отдаленную смертность у больных с ИМ и требует внесения корректив в стандартные клинические протоколы лечения.

CLINICAL FUNCTIONAL AND LABORATORY FEATURES OF THE COURSE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN CASE OF COMORBIDITY – Peculiarities of the course of acute myocardial infarction on the background of concomitant pathology were analyzed. It is set that comorbidity modifies clinical picture, promote development of complications, increases mortality of patients with acute myocardial infarction and requires improvement of standard clinical protocols of treatment.

Ключові слова: інфаркт міокарда, супутня патологія, коморбідність.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сопутствующая патология, коморбидность.

Key words: myocardial infarction, concomitant pathology, comorbidity.

ВСТУП В останні роки при вивченні особливостей перебігу того чи іншого захворювання все частіше увагу науковців привертає питання коморбідності та поліморбідності [1, 2]. На даний час важко виділити якусь окрему нозологію, як правило, хворий окрім основного захворювання має декілька супутніх, які обтяжують його перебіг, провокують розвиток ускладнень, погіршують якість життя та прогноз виживання.

У вітчизняній літературі для визначення стану, що характеризується наявністю декількох захворювань, що мають як гострий, так і хронічний перебіг, використовують терміни “комбінована патологія” “поєднана патологія”, “супутні” або “асоційовані” захворювання та стани (А. Ф. Гуменюк, 2009; Ф. И. Белялов, 2012; В. Л. Козловский, 2012). В англійській науковій літературі частіше застосовують терміни “коморбідні захворювання” або стани (comorbid diseases, comorbid conditions) [3, 4].

Згідно з сучасними уявленнями, термін “коморбідність” (comorbidity) використовують для означення наявності двох захворювань, які можуть бути патогенетично взаємопов’язані або просто співпадати у часі в одного пацієнта, незалежно від активності кожного з них; за наявності трьох і більше захворювань застосовують термін “мультиморбідність”

(multimorbidity) (D. Campbell-Scherer, 2010; G. E. Caughey et al., 2010).

Метою роботи було дослідити частоту поєднання ІМ з іншими патологіями та встановити їх вплив на перебіг захворювання, стаціонарну летальність і виживання хворих упродовж 12 місяців після ІМ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проаналізовано 255 випадків гострого ІМ. Серед пацієнтів було 167 чоловіків та 88 жінок, середній вік становив (64,98±10,57) року. Діагноз ІМ встановлювали згідно з рекомендаціями ESC, 2008.

Використано такі методи, як клінічне обстеження, аналіз медичних карт стаціонарних хворих, антропометричні, біохімічні дослідження (ліпідограма, глікемічний профіль), тропоніновий тест, функціональні методи обстеження (електрокардіографія, ехокардіоскопія, добуве моніторування артеріального тиску, спірографія, пікфлоуметрія), ретроспективний аналіз летальності й виживання.

Для опису кількісних ознак використовували значення середньої арифметичної величини (M) та похибки середньої арифметичної величини (m). Для статистичної оцінки значимості різниці між середніми величинами застосовували непараметричні критерії, тест непараметричного порівняння двох незалежних вибірок – U-тест Манна–Уїтні. Критичний рівень значимості приймали меншим 0,05. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У 86 % обстежених пацієнтів виявлено поєднану патологію. Встановлено, що ІМ поєднувався з одним супутнім захворюванням у 29,8 %, з двома – у 32,2 %, з трьома і більше – у 27,4 %. Отримані результати свідчать про високу поширеність коморбідності та поліморбідності в сучасній клініці.

У 73,7 % хворих ІМ розвинувся на фоні артеріальної гіпертензії (АГ), у 40,68 % – ожиріння різного ступеня, у 23,5 % – цукрового діабету (ЦД). Дані захворювання є важливими факторами ризику розвитку та прогресування атеросклерозу.

Прояви атеросклерозу різних локалізацій були виявлені у 15,7 % хворих, зокрема 10,2 % пацієнтів мали в анамнезі гостре порушення мозкового кровообігу, в 1,2 % верифіковано аневризму аорти, одночасно у 4,0 % спостерігали наявність облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок.

Часто (20,8 %) діагностували супутню патологію шлунково-кишкового тракту: 13,8 % – хронічний панкреатит, 11,4 % – виразкову хворобу, 9,6 % гастродуоденіт. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) діагностовано у 6,3 % випадків ІМ, хоча куріння було притаманним для 26,0 % хворих з індексом куріння понад 10 пачко/років, що свідчить про гіподіагностику даної патології.

Хронічну венозну недостатність внаслідок варикозної хвороби нижніх кінцівок відмічали у 7,8 % хворих. Крім цього, у 3,5 % пацієнтів були онкологічні захворювання, з них 2,0 % отримали радикальне лікування і знаходились у клінічній ремісії.

Остеоартроз та іншу ревматологічну патологію виявляли у 6,3 % хворих на ІМ, ураження щитоподібної залози – 1,6 %. У 1,2 % пацієнтів ІМ перебігав на фоні хронічної ниркової недостатності, у 5,1 % зафіксовано сечокам'яну хворобу.

Згідно з даними нашого дослідження, найчастіше коморбідність проявлялась наявністю АГ, ЦД та ожиріння, що свідчить про суттєву поширеність метаболічного синдрому в популяції хворих на ІМ.

При аналізі лабораторних показників встановлено, що у пацієнтів із коморбідною патологією метаболічний профіль був значно гірший, ніж у пацієнтів без супутньої патології (табл. 1). Достовірно вищим був рівень аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), білірубину, сечовини, креатиніну, що свідчить про більш виражений некро-резорбтивний синдром. Атерогеннішим був ліпідний профіль (високий рівень тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), низький рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ)).

Як відомо, коморбідність обтяжує перебіг, потенціює розвиток ускладнень та збільшує стаціонарну летальність та віддалену смертність у хворих на ІМ [5, 6].

Таблиця 1. Метаболічний профіль пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (M±m)

Показник	ІМ без супутньої патології	ІМ+супутня патологія	p
Глюкоза (ммоль/л)	4,9±0,23	6,7±0,21	<0,05
Білірубін	15,4±0,27	24,3±0,31	<0,05
АсАТ (мкмоль/(год·л))	0,98±0,01	1,25±0,01	<0,05
АлАТ (мкмоль/(год·л))	0,84±0,01	0,96±0,01	<0,05
Сечовина (ммоль/л)	6,4±0,19	9,3±0,27	<0,05
Креатинін (мкмоль/л)	чол. 70±0,22 жін. 88±0,34	чол. 101±0,18 жін. 136±0,38	<0,05
Холестерин	5,49±0,01	5,82±0,01	<0,05
Тригліцериди	1,64±0,01	2,1±0,01	<0,05
ЛПВЩ	1,06±0,01	0,95±0,00	<0,05
ЛПНЩ	3,31±0,01	3,52±0,01	<0,05
ЛПДНЩ	0,73±0,00	1,1±0,00	<0,05

У результаті дослідження встановлено, що в пацієнтів із супутньою патологією спостерігали тяжкий перебіг ІМ (більш тривалий, часто атипичний больовий синдром, сповільнену динаміку резольції ЕКГ, більшу розрахункову масу некрозу). При ІМ без супутніх захворювань частка ускладнень була меншою на 8,5 % порівняно із ІМ з поєднаною патологією (p<0,05). При коморбідних станах частіше реєстрували такі фатальні ускладнення ІМ, як фібриляція шлуночків, кардіогенний шок, набряк легень. Найнесприятливішим виявився перебіг ІМ на тлі ЦД та АГ. Зокрема, стаціонарна летальність у групі хворих із супутнім ЦД становила 23,1 %. Порівняно меншою виявилась летальність у групі хворих з супутньою АГ і склала 14,8 %.

Згідно з даними Європейських реєстрів, показник річної смертності хворих на ІМ коливається від 4,0 до 7,3 % [7]. Ми отримали наступні результати: упродовж 6 місяців після перенесеного ІМ померло 3,6 % хворих, протягом 12 місяців – 10,3 %. Ретроспективний аналіз віддаленої смертності хворих на ІМ показав, що усі пацієнти мали супутню патологію у вигляді ЦД, АГ, ХОЗЛ, перенесеного інсульту.

Таким чином, наявність коморбідної патології модифікує клінічну симптоматику, ускладнює перебіг та збільшує стаціонарну летальність і віддалену смертність у хворих на гострий ІМ.

ВИСНОВКИ 1. У більшості обстежених хворих (86 %) виявлено супутню патологію. Найчастіше коморбідність проявлялась наявністю артеріальної гіпертензії (73,7 %), цукрового діабету (23,5 %) та ожиріння (40,68 %).

2. Найгірші показники виживання виявлено при розвитку інфаркту міокарда на тлі артеріальної гіпертензії і цукрового діабету.

3. Коморбідність модифікує перебіг, потенціює розвиток ускладнень, збільшує стаціонарну летальність та віддалену смертність у хворих на ІМ і вимагає внесення коректив у стандартні клінічні протоколи лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беялов Ф. И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности / Ф. И. Беялов. – Иркутск : РИО ИГИУВа, 2013. – 296 с.
2. Гуменюк А. Ф. Аспекти раціонального лікування серцево-судинних хворих з поліморбідними ураженнями / А. Ф. Гуменюк // Український медичний часопис. – 2009. – № 5(73). – С. 25–32.
3. Коломоєць М. Ю. Коморбідність і поліморбідність у терапевтичній практиці / М. Ю. Коломоєць, О. О. Вашеняк // Український медичний часопис. – 2012. – № 5. – С. 140–143.
4. Caughey G.E. Multimorbidity research challenges: where to go from here? / Caughey G.E., Roughton E.E. // Journal of Comorbidity. – 2011. – № 1. – P. 8–10.
5. Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study / G. E. Caughey, E. N. Ramsay, A. I. Vitry [et al.] // J. Epidemiol. Community Health. – 2010. – Vol. 64(12). – P. 1036–1042.
6. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study / M. Zhang, C. Holman, S. D. Price [et al.] // BMJ. – 2009. – № 338. – P. 27–32.
7. GRACE Investigators Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: The GRACE Study / F. A. Spencer, J. Allegrone, R. J. Goldberg [et al.] // Annals. Int. Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 857–866.

Отримано 27.11.13

ОСОБЛИВОСТІ ПОХІДНИХ ПОКАЗНИКІВ РЕОВАЗОГРАМИ СТЕГНА У ЗДОРОВИХ ЮНАКІВ І ДІВЧАТ РІЗНОГО ВІКУ

ОСОБЛИВОСТІ ПОХІДНИХ ПОКАЗНИКІВ РЕОВАЗОГРАМИ СТЕГНА У ЗДОРОВИХ ЮНАКІВ І ДІВЧАТ РІЗНОГО ВІКУ – Вперше встановлено вікові особливості показників реовазограми стегна у здорових юнаків і дівчат Подільського регіону України. Доведено, що у дівчат з віком збільшується кровонаповнення артерій великого, середнього й малого калібрів та тонуус артерій великого калібру, а також зменшується тонуус всіх артерій та артерій середнього й дрібного калібрів. У юнаків з віком зменшується лише тонуус артерій середнього й дрібного калібрів.

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕОВАЗОГРАММЫ БЕДРА В ЗДОРОВЫХ ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК РАЗНОГО ВОЗРАСТА – Впервые установлены возрастные особенности показателей реовазограммы бедра в здоровых юношей и девушек Подольского региона Украины. Доказано, что в девушек с возрастом увеличивается кровенаполнение артерий крупного, среднего и малого калибров и тонуус артерий крупного калибра, а также уменьшается тонуус всех артерий и артерий среднего и мелкого калибров. В юношей с возрастом уменьшается только тонуус артерий среднего и мелкого калибров.

PECULIARITIES OF DERIVATIVE RHEOVASOGRAM INDICES OF THIGH IN HEALTHY YOUNG MEN AND GIRLS OF DIFFERENT AGE – Age, sex and somatotypological features of rheovasogram indices of thigh were first established in healthy young men and girls of Podilsk region of Ukraine. It was proved that in women with age increases blood supply of large, medium and small size arterias and tone of large size arterias and decreases the tone of all arterias and arterias of medium and small size. In the young men with age decreases only the tone of medium and small arterias.

Ключові слова: показники гемодинаміки стегна, вік, здорові юнаки та дівчата.

Ключевые слова: показатели гемодинамики бедра, возраст, здоровые юноши и девушки.

Key words: hemodynamic indices of thigh, age, healthy young men and girls.

ВСТУП Серед різноманітних методик оцінки периферичної гемодинаміки на сьогодні досить точною та доступною, а також безпечною для пацієнта залишається реовазографія, яку використовують для оцінки динамічних змін в судинному кровообігу та комплексній оцінці судинних реакцій [1, 6]. Реовазографія дає непряму інформацію про величину пульсового кровонаповнення, стан судинної стінки, відносну швидкість кровотоку та взаємовідношення артеріального й венозного рівнів кровообігу, що дозволяє певною мірою оцінити ефективність консервативного лікування різноманітних порушень периферичного кровообігу та реконструктивних судинних оперативних втручань [2–5]. Однак для подальшого коректного аналізу отриманих патологічних змін показників периферичної гемодинаміки потрібно знати аналогічні референтні показники, що враховують етнічну, популяційну, вікову та гендерну мінливість фізіологічної норми, а також індивідуальні особливості конкретного організму [6, 5].

Метою дослідження було встановити відмінності реовазографічних індексів і показників тонуусу артерій

стегна в здорових міських юнаків і дівчат Подільського регіону України та зв'язки реовазографічних показників у різних вікових групах.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Первинні реовазографічні показники стегна та антропометричні й соматотипологічні параметри тіла 148 практично здорових міських юнаків Поділля у віці від 17 до 21 року та 160 дівчат у віці від 16 до 20 років отримано в Науково-дослідному центрі (НДЦ) Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М. І. Пирогова.

Показники реовазограми стегна визначали за допомогою кардіологічного комп'ютерного діагностичного комплексу, який розробили співробітники Вінницького національного технічного університету та НДЦ ВНМУ ім. М. І. Пирогова. Реографічне дослідження виконували в приміщенні з температурою повітря у межах 23–24 °С. Після 10–15 хв перерви дослідження проводили у горизонтальному положенні. Обстежували юнаків і дівчат не менше як через 2 год після споживання їжі.

Для реєстрації використовували стрічкові реовазографічні електроди ТЕ.293.063-01 виробництва ВАТ “НДІ РЕМА” типу “рулетка”, з шириною стрічки 6 мм і з відстанню між стрічками 10 мм. Досліджувані ділянки стегна в місцях накладання електродів перед реєстрацією обробляли спиртом, а потім фізіологічним розчином з метою зниження опору контакту електрод-шкіра. Електроди перед кожним накладанням також обробляли спиртом. Оскільки якість накладання електродів впливає на точність отриманих результатів, тому між моментом накладання електродів та початком реєстрації проходив певний проміжок часу, необхідний для завершення процесу поляризації контакту електрод-шкіра. Перед кожним вимірюванням здійснювали автокалібровку з контролем якості накладання електродів.

Для аналізу використовували записи реограми тривалістю 15 с з подальшим програмним усередненням всіх періодів коливань. У результаті обробки реовазографічних показників автоматично визначали характерні точки на кривій та наступні показники: базовий імпеданс (Ом); час висхідної, низхідної частин реовазограми та швидкого й повільного кровонаповнення (с); амплітуду систолічної хвилі, інцизури, діастолічної хвилі й швидкого кровонаповнення (Ом). Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Встановлено, що у юнаків різного віку значення базового імпедансу реовазограми стегна достовірно не відрізняються ($p > 0,05$ в усіх групах порівняння). У юнаків різного віку також не визначено тенденцій до відмінностей вищевказаного показника. При співставленні значень базового імпедансу реовазограми стегна

на у дівчат різного віку визначено, що вищевказаний показник виявився статистично значуще більшим у 20-річних осіб жіночої статі порівняно із 17-ти й 19-річними дівчатами ($p < 0,05$ в обох випадках).

Тривалість висхідної частини реовазограми стегна не має достовірних відмінностей, або тенденцій до відмінностей у юнаків різного віку. Тривалість висхідної частини реовазограми стегна виявилася статистично значуще меншою у 18-річних осіб жіночої статі порівняно із 16-ти та 19-річними дівчатами ($p < 0,01$ і $p < 0,05$ відповідно). Також визначено тенденції до більшої тривалості висхідної частини реовазограми стегна у дівчат 16-ти років порівняно із 20-річними особами жіночої статі ($p = 0,076$) та у 20-річних дівчат порівняно із 18-річними особами жіночої статі ($p = 0,072$).

Тривалість низхідної частини реовазограми стегна достовірно не відрізняється у юнаків різного віку ($p > 0,05$ в усіх групах порівняння), визначено лише незначну тенденцію до меншої тривалості низхідної частини реовазограми стегна у 19-річних юнаків порівняно із юнаками 20-ти років ($p = 0,075$). Час низхідної частини реовазограми стегна виявився статистично значуще меншим у 16-річних осіб жіночої статі, ніж у дівчат інших вікових груп ($p < 0,001-0,05$).

Час, протягом якого швидко кровонаповнюються судини стегна, достовірно не відрізняється у юнаків різного віку ($p > 0,05$ в усіх групах порівняння), а також у дівчат різного віку ($p > 0,05$ в усіх групах порівняння), визначено лише тенденцію наявності меншого вищевказаного показника у 16-річних осіб жіночої статі порівняно із дівчатами 19-ти років ($p = 0,064$).

Час повільного кровонаповнення судин стегна статистично значуще не відрізняється у юнаків різного віку ($p > 0,05$ в усіх групах порівняння), визначено лише тенденцію наявності меншого вищевказаного показника у 20-річних осіб чоловічої статі порівняно із юнаками 18-ти років ($p = 0,067$). У дівчат 18-ти років час повільного кровонаповнення судин стегна достовірно менший, ніж у дівчат інших вікових груп ($p < 0,001-0,05$). Також встановлено, що вищевказаний показник статистично значуще менший у дівчат 19-ти років, ніж у 16-річних осіб жіночої статі ($p < 0,05$).

Амплітуда систолічної хвилі реовазограми стегна не має статистично значущих відмінностей, або тенденцій до відмінностей у юнаків різного віку ($p > 0,05$ в усіх групах порівняння). Амплітуда систолічної хвилі реовазограми стегна виявилася достовірно більшою у дівчат 20-ти років, ніж у молодших дівчат інших вікових груп ($p < 0,01-0,05$).

Амплітуда інцизури реовазограми стегна не має статистично значущих відмінностей, або тенденцій до відмінностей у юнаків різного віку ($p > 0,05$ в усіх групах порівняння). Амплітуда інцизури реовазограми стегна достовірно менша у дівчат 19-ти років, ніж у 16-ти і 20-річних осіб жіночої статі ($p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно), та у дівчат 17-ти років порівняно з 20-річними особами жіночої статі ($p < 0,05$).

Амплітуда діастолічної хвилі реовазограми стегна не має статистично значущих відмінностей у юнаків різного віку ($p > 0,05$ в усіх групах порівняння), прослідковано лише незначну тенденцію до більшого значення вищевказаного показника у юнаків 17-ти

років порівняно із 21-річними особами чоловічої статі ($p = 0,079$). Амплітуда діастолічної хвилі реовазограми стегна достовірно менша у дівчат 19-ти років, ніж у 20-річних осіб жіночої статі ($p < 0,01$), виявлено також незначну тенденцію до меншого значення вищевказаного показника у дівчат 19-ти років порівняно із 16-річними особами жіночої статі ($p = 0,076$). Крім цього, прослідковано незначну тенденцію наявності меншої амплітуди діастолічної хвилі у 17-річних дівчат порівняно з особами жіночої статі 20-ти років ($p = 0,094$).

Амплітуда швидкого кровонаповнення стегна не має статистично значущих відмінностей, або тенденцій до відмінностей у юнаків різного віку ($p > 0,05$ в усіх групах порівняння). Амплітуда швидкого кровонаповнення стегна виявилася достовірно більшою у 20-річних дівчат, ніж у дівчат 16-ти ($p < 0,01$), 17-ти ($p < 0,05$) й 19-ти років ($p < 0,05$).

Дикротичний індекс, визначений за показниками реовазограми стегна, не має статистично значущих відмінностей у юнаків різного віку ($p > 0,05$ в усіх групах порівняння), прослідковано лише незначну тенденцію до більшого значення вищевказаного показника у юнаків 19-ти років порівняно із 21-річними особами чоловічої статі ($p = 0,072$). У 19-річних дівчат дикротичний індекс виявився достовірно меншим, ніж у осіб жіночої статі 16-ти й 18-ти років ($p < 0,01$ і $p < 0,05$ відповідно).

Діастолічний індекс, визначений за показниками реовазограми стегна, не має статистично значущих відмінностей, або тенденцій до відмінностей у юнаків різного віку ($p > 0,05$ в усіх випадках). Діастолічний індекс, визначений за показниками реовазограми стегна, не має статистично значущих відмінностей у дівчат різного віку ($p > 0,05$ в усіх групах порівняння), прослідковано лише незначні тенденції до меншого значення вищевказаного показника у дівчат 19-ти років порівняно із 16-ти і 18-річними особами жіночої статі ($p = 0,088$ і $p = 0,081$).

Середня швидкість швидкого кровонаповнення судин стегна статистично значуще не відрізняється у юнаків різного віку, прослідковано лише тенденції наявності меншого вищевказаного показника у юнаків 18-ти і 21-го років порівняно із 17-ти ($p = 0,059$ і $p = 0,074$ відповідно) і 20-річними ($p = 0,071$ і $p = 0,089$ відповідно) особами чоловічої статі. У 20-річних дівчат середня швидкість швидкого кровонаповнення судин стегна достовірно більша, ніж у осіб жіночої статі 16-ти і 19-ти років ($p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно). Також прослідковано тенденції наявності більших значень вищевказаного показника у 20-річних дівчат порівняно із дівчатами 17-ти і 18-ти років ($p = 0,053$ і $p = 0,094$ відповідно).

Середня швидкість повільного кровонаповнення судин стегна статистично значуще не відрізняється у юнаків різного віку, прослідковано лише тенденції наявності більшого вищевказаного показника у 20-річних юнаків порівняно із 18-ти і 21-річними особами чоловічої статі ($p = 0,074$ і $p = 0,069$ відповідно). У 20-річних дівчат середня швидкість повільного кровонаповнення судин стегна достовірно більша, ніж у осіб жіночої статі 16-ти і 19-ти років ($p < 0,01$ і $p < 0,05$ відповідно). Також прослідковано тенденції наявності більших значень вищевказаного показника у 20-

річних дівчат порівняно із дівчатами 17-ти і 18-ти років ($p=0,064$ і $p=0,057$ відповідно).

Показник тонуусу всіх артерій стегна статистично значуще не відрізняється у юнаків різного віку, прослідковано лише тенденцію наявності більшого вищевказаного показника у 20-річних юнаків порівняно із 18-річними особами чоловічої статі ($p=0,060$). Показник тонуусу всіх артерій стегна достовірно більший у 16-річних дівчат, ніж в осіб жіночої статі інших вікових груп – 17-ти ($p<0,01$), 18-ти ($p<0,001$), 19-ти ($p<0,01$) і 20-ти ($p<0,001$) років.

Показник тонуусу артерій стегна великого калібру не має достовірних відмінностей, або тенденцій до відмінностей у юнаків різного віку ($p>0,05$ в усіх групах порівняння). Показник тонуусу артерій стегна великого калібру достовірно менший у 16-річних дівчат, ніж в осіб жіночої статі 19-ти років ($p<0,05$), а також у 18-річних дівчат порівняно із дівчатами 19-ти років ($p<0,05$). Також прослідковано тенденцію до зменшення вищевказаного показника у 20-річних дівчат порівняно із особами жіночої статі 19-ти років ($p=0,060$).

Показник тонуусу артерій стегна середнього та дрібного калібрів виявився статистично значуще меншим у 20-річних юнаків, ніж в осіб чоловічої статі 18-ти і 19-ти років ($p<0,05$ в обох випадках). Також визначено незначну тенденцію до більшого значення вищевказаного показника у юнаків 18-ти років порівняно із 21-річними особами чоловічої статі ($p=0,096$). Показник тонуусу артерій стегна середнього та дрібного калібрів достовірно більший у 16-річних дівчат, ніж в осіб жіночої статі інших вікових груп – 17-ти ($p<0,05$), 18-ти ($p<0,001$), 19-ти ($p<0,01$) і 20-ти ($p<0,01$) років. Крім цього, показник тонуусу артерій стегна середнього та дрібного калібрів виявився статистично значуще меншим у 18-річних дівчат, порівняно із дівчатами 17-ти років ($p<0,05$); аналогічну незначну тенденцію прослідковано при порівнянні значень вищевказаного показника у 18-ти і 20-річних дівчат ($p=0,091$).

Показник співвідношення тонуусу артерій стегна не має достовірних відмінностей, або тенденцій до відмінностей у юнаків різного віку ($p>0,05$ в усіх групах порівняння). Показник співвідношення тонуусу артерій стегна достовірно менший у 16-річних дівчат, ніж в осіб жіночої статі 18-ти й 19-ти років ($p<0,001$ і

$p<0,05$ відповідно); аналогічні тенденції прослідковано при порівнянні значень вищевказаного показника у 16-річних дівчат та в осіб жіночої статі 17-ти і 20-ти років ($p=0,058$ і $p=0,077$ відповідно). Крім цього, показник співвідношення тонуусу артерій стегна виявився статистично значуще більшим у 18-річних дівчат порівняно з дівчатами 17-ти й 20-ти років ($p<0,05$ в обох випадках).

ВИСНОВКИ Встановлено, що у дівчат старшого віку, порівняно з молодшими, збільшується кровонаповнення артерій великого, середнього й малого калібрів, на що вказують більші значення середньої швидкості швидкого й повільного кровонаповнення, базового імпульсу та амплітуди систолічної хвилі. Виявлено більший тонуус артерій великого калібру та менші показники тонуусу всіх артерій та артерій середнього й малого калібрів, на що вказують і нижчі значення дикротичного індексу. В здорових юнаків старшого віку, порівняно з молодшими, виявлено лише нижчі значення показника тонуусу артерій середнього й дрібного калібрів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Верескун З. Ф. Место реографии в клинической диагностике сосудистой патологии / З. Ф. Верескун, С. Б. Верескун // Новая Медицина Тысячелетия. – 2011. – № 1. – С. 56–58.
2. Зенков Л. Р. Функциональная диагностика нервных болезней : руководство для врачей / Л. Р. Зенков, М. А. Ронкин. – 4-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 488 с.
3. Коновалова К. О. Прогнозування результатів та підвищення ефективності операцій на глибокій артерії стегна при хронічній ішемії нижньої кінцівки : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.03 – хірургія / К. О. Коновалова. – Донецьк, 2009. – 20 с.
4. Урьев Г. А. Периферические сосудистые реакции при дистракционном остеосинтезе бедра и голени по данным реографии и цветовой дуплексной сонографии / Г. А. Урьев, А. В. Заровская, И. А. Ильяевич // Весті нацыянальнай акадэміі навук Беларусі серыя медыцынскіх навук. – 2013. – № 3. – С. 44–47.
5. Impedance cardiographic hemodynamic variables and hypertension in elderly Han residents / Z. Xiajuan, D. Ding, H. Yanyan, H. Zhen // Ups J Med Sci. – 2013. – Vol. 118, № 2. – P. 80–86.
6. Differences in vascular reactivity between men and women / B. J. Schank, L. S. Acree, J. Longfors [et al.] // Angiology. – 2006. – Vol. 57, № 6. – P. 702–708.

Отримано 17.02.14

ХІРУРГІЯ

УДК 61004.651(075.8)

©В. П. Марценюк, О. О. Стаханська

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

СИСТЕМА ПІДТРИМКИ РІШЕНЬ ДЛЯ ЗАДАЧ КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ НА ОСНОВІ МЕТОДУ DECISION CURVE ANALYSIS (DCA)

СИСТЕМА ПІДТРИМКИ РІШЕНЬ ДЛЯ ЗАДАЧ КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ НА ОСНОВІ МЕТОДУ DECISION CURVE ANALYSIS (DCA) – Роботу присвячено адаптації до задач клінічної медицини та програмної реалізації методу DCA, що полягає у виборі оптимальної стратегії лікування виходячи із значень сукупної функції корисності. Метод має доступну графічну інтерпретацію, що робить можливим його використання на практиці.

СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ЗАДАЧ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ НА ОСНОВЕ МЕТОДА DECISION CURVE ANALYSIS (DCA) – Работа посвящена адаптации к задачам клинической медицины и программной реализации метода DCA, который состоит в выборе оптимальной стратегии лечения выходя из значений совокупной функции полезности. Метод имеет доступную графическую интерпретацию, что делает возможным его использование на практике.

DECISION MAKING SYSTEM FOR PROBLEMS OF CLINICAL MEDICINE BASED ON DECISION CURVE ANALYSIS (DCA) METHOD – The work is devoted to adaptation to problem of clinical medicine and software implementation of DCA method implying the search of optimal treatment scheme based on the value of the total utility function. The method has graphical interpretation allowing practical application.

Ключові слова: клінічна медицина, метод DCA, графічна інтерпретація.

Ключевые слова: клиническая медицина, метод DCA, графическая интерпретация.

Key words: clinical medicine, DCA method, graphical interpretation.

ВСТУП Клінічна медицина традиційно поділяється на діагностику, лікування та профілактику. З точки зору прийняття рішень діагностика та профілактика мають схоже призначення: клініцист має деяку інформацію і хоче знати, як вона пов'язана з реальним станом пацієнта – сьогоднішнім (діагностика) або майбутнім (профілактика).

Ця інформація може бути у вигляді результатів обстежень (наприклад ЕКГ, УЗД тощо) або статистичної прогностичної моделі, що включає ряд змінних. Останні досягнення в галузі медичної біології, особливо геноміки, біоінформатики пропонують для діагностики та профілактики молекулярні маркери.

Традиційні біостатистичні методи для оцінки результатів обстежень, моделей та молекулярних маркерів є обмеженими. Традиційний біостатистичний підхід концентрується на точності, калібруванні та дискримінаційності використовуючи чутливість, специфічність та площа під кривою (AUC, AUROC). Такі методи є математично простими, можуть застосовуватися як для неперервних, так і бінарних вхідних даних та в загальному мають інтуїтивну інтерпретацію.

Однак вони мають недостатню клінічну релевантність. Наприклад, наскільки великою повинні бути

площа AUC, щоб обґрунтувати клінічне застосування прогностичної моделі? Або, наприклад, розглянемо випадок, коли результати обстеження збільшили специфічність на 10 %, але зменшили чутливість на 5 %, порівняно із стандартною діагностичною методикою, яку ж діагностичну методику використовувати?

Відповідь на такі запитання залежить від наслідків конкретних клінічних рішень, прийнятих в результаті обстеження, моделі або маркера. Так, коли методика обстеження була специфічнішою, але менш чутливою, порівняно із стандартною, її значимість залежить від шкоди випадку пропуску захворювання порівняно із шкодою від лікування здорового пацієнта.

Традиційні методи прийняття рішень мають ряд суттєвих недоліків, що обмежують їх застосування в клінічних дослідженнях (Vickers, 2008). По-перше, математичні методи можуть бути складними для пояснення клінічній аудиторії [4–6]. По-друге, багато прогностичних показників у медицині є неперервними, як наприклад, ймовірність на основі прогностичної моделі для рівня сироватки крові – такі прогностичні показники складно впровадити в процес прийняття рішень. По-третє, і найбільш критично, раціональний аналіз прийняття рішень переважно вимагає інформації, яка є недоступною в реальних наборах даних.

Тому метою роботи є адаптувати для прийняття клінічних рішень та програмно реалізувати метод DCA, який володіє доступною графічною візуалізацією.

Метод DCA. Метод ґрунтується на принципі, що відносні шкоди від помилкових позитивів та помилкових негативів можуть бути виражені в термінах порогової ймовірності. Наприклад, пацієнту буде призначено біопсію, якщо ризик раку простати складає більше 20 % і навпаки – не буде призначено, якщо ризик менше 20 %. У цьому випадку можна показати, що шкода від пропущеного раку простати в чотири рази є більшою від шкоди, завданої від непотрібної біопсії. Тобто відношення шкод є відношенням невизначеностей для порогової ймовірності. Дана порогова ймовірність використовується для моделювання клінічних наслідків від вірних та помилкових позитивів на основі сукупної функції корисності (Net benefit):

$$B_{net} = \frac{TP}{n} - \frac{FP}{n} \left(\frac{p_t}{1-p_t} \right). \quad (1)$$

Тут B_{net} – сукупна функція корисності, TP , FP – вірно та помилково позитивні, n – загальна кількість пацієнтів, p_t – порогова ймовірність. Далі шляхом зміни значення порогової ймовірності можемо побудувати “криву рішень” для будь-якої статистичної моделі, методики обстежень або молекулярних маркерів.

Слід зазначити, що модель, результат обстеження або маркер, що вивчаються, попередньо повинні бути конвертовані у ймовірність (наприклад раку при біопсії), що позначається \hat{p} : для бінарних обстежень ці ймовірності становлять 1 або 0 для позитивних та негативних результатів відповідно; для молекулярних маркерів рівні маркерів конвертуються у ймовірності на основі логістичної регресії.

Метод DCA може бути далі представлений у вигляді такого алгоритму (Vickers, 2006).

Вхідні дані: інформація про пацієнтів: кількість n , вектор діагнозів $d = (d_1, \dots, d_n)^T$ та матриця результатів

обстежень $I = (I_1, \dots, I_n) \in R^{m \times n}$. Тут $d_i = \begin{cases} 1, & \text{захворювання є} \\ 0, & \text{захворювання немає} \end{cases}$,

$I_j \in R^m$ – діагностичні дані для кожного пацієнта, що можуть бути перетворені у ймовірнісне значення, наприклад на основі логістичної регресії.

Вихідні дані: функції сукупної корисності для усіх моделей та стратегій – лікувати всіх, лікувати нікого як функції від порогової ймовірності.

Метод:

1. Вибираємо порогову ймовірність p_t .
2. Вважаємо, що пацієнт є позитивним, якщо $B \geq B_t$.
3. Обчислюємо кількості вірно та помилково позитивних.
4. Обчислюємо сукупну функцію корисності.
5. Повторюємо кроки 1–4 на інтервалі значень p_t .
6. Повторюємо кроки 1–5 для усіх моделей та для стратегії лікувати всіх пацієнтів (тобто $\hat{p} = \hat{}$).

7. Для кожного значення порогової ймовірності вибираємо стратегію або модель з найбільшим значенням сукупної корисності.

Зауважимо, що метод може бути застосований не лише до чисельних вхідних даних про пацієнта, але й мультимедійних, наприклад ЕКГ, ЕЕГ, УЗД, КТ, МРТ тощо, які повинні попередньо бути виражені в ймовірнісних значеннях.

Програмна реалізація. Метод реалізовано в програмному середовищі Netbeans в складі проекту HealthInsurance. З цією метою в пакеті Healthinsurance створено клас DecisionCurveAnalysis, що походить з абстрактного класу medbioinvestigations.graph.GraphConstruction [7]. Вхідні дані зберігаються у вигляді хеш-таблиці m_htDCAdata, що має таку структуру:

Тип ключа	int
Тип об'єкта	Node
Структура об'єкта	Перший нащадок – діагноз d_i ; другий нащадок – діагностичні дані I_j .

Дані для побудови кривих рішень зберігаються у двовимірному масиві m_aNetBenefit типу double[[]]. У методі init() здійснено розрахунок сукупної корисності для стратегій лікувати всіх та нікого не лікувати, а також для моделі на основі формули (1). При реалізації абстрактного методу

```
public double f(int i, double x)
```

повертається значення:

```
return m_aNetBenefit[strategy-1][int)Math.round(thresholdProbability*m_nPoints)];  
де strategy – номер стратегії або моделі типу int,
```

thresholdProbability – порогова ймовірність типу double, m_nPoints – кількість точок на графіку типу int.

Вхідні дані зберігаються у вигляді xml-файлу, що має таку dtd-структуру:

```
<!DOCTYPE medical_publication.body [  
<!ELEMENT medical_publication.body (patient) *>  
<!ELEMENT patient (тег_наявності_захворювання,  
тег_результату_обстеження) *>  
<!ELEMENT тег_наявності_захворювання (#PCDATA) *>  
<!ELEMENT тег_результату_обстеження (#PCDATA) *>  
>]
```

Наприклад, дані про різницю систолічного та діастолічного артеріальних тисків для пацієнтів, яких буде використано для побудови кривої рішень при лікуванні серцевої недостатності, зберігаються у вигляді xml-файлу dataPulseDifference.xml:

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>  
<medical_publication.body>  
<patient><heart_disease>0</heart_disease>  
<pulse_difference>40</pulse_difference></patient>  
.....  
<patient><heart_disease>1</heart_disease>  
<pulse_difference>60</pulse_difference></patient>  
</medical_publication.body>
```

Програма-парсер здійснює синтаксичний аналіз xml-файлу з даними і збирає їх у форматі Document Object Model (DOM) в об'єкті типу Document за допомогою такого методу.

```
public Document constructDOM(String url) {  
    Document document = null;  
    try {  
        DocumentBuilderFactory factory  
=DocumentBuilderFactory.newInstance();  
        DocumentBuilder builder =  
factory.newDocumentBuilder();  
        document = builder.parse( new File(url));  
    } catch (SAXException sxe) {  
        // Error generated during parsing  
        Exception x = sxe;  
        if (sxe.getException() != null)  
            x = sxe.getException();  
        x.printStackTrace(System.err);  
    } catch (ParserConfigurationException pce) {  
        // Parser with specified options can't be built  
        pce.printStackTrace();  
    } catch (IOException ioe) {  
        // I/O error  
        ioe.printStackTrace(System.err);  
    }  
    return document;  
}
```

Далі структура DOM перетворюється в об'єкт типу NodeList шляхом створення вузлів з тегів patient. Для зручності використання в програмі із списку вузлів створюється хеш-таблиця:

```
for (int i=0; i<nl.getLength(); i++)  
{  
    nodeDiagnosis = nl.item(i).getFirstChild();  
    nodeTest = nl.item(i).getLastChild();  
    m_htDCAdata.put(i, nl.item(i));  
}
```

Приклад. Метод апробовано на тестових даних 63 пацієнтів навчально-практичного центру первинної медико-санітарної допомоги ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського". Дані вводяться через xml-файл dataPulseDifference.xml. Графіки з отриманими сукупними функціями корисності наведено на рис. 1:

Звідси робимо висновок, що при порогових ймовірностях для призначення лікування серцевої недостатності менших 0,75 лікування варто призначати всім. При порогових ймовірностях в межах від 0,75 до 0,84 та від 0,87 і вище лікування варто призначати лише тим пацієнтам, в яких ймовірність захворювання є вищою від порогової. При порогових ймовірностях від 0,84 до 0,87 не варто призначати лікування.

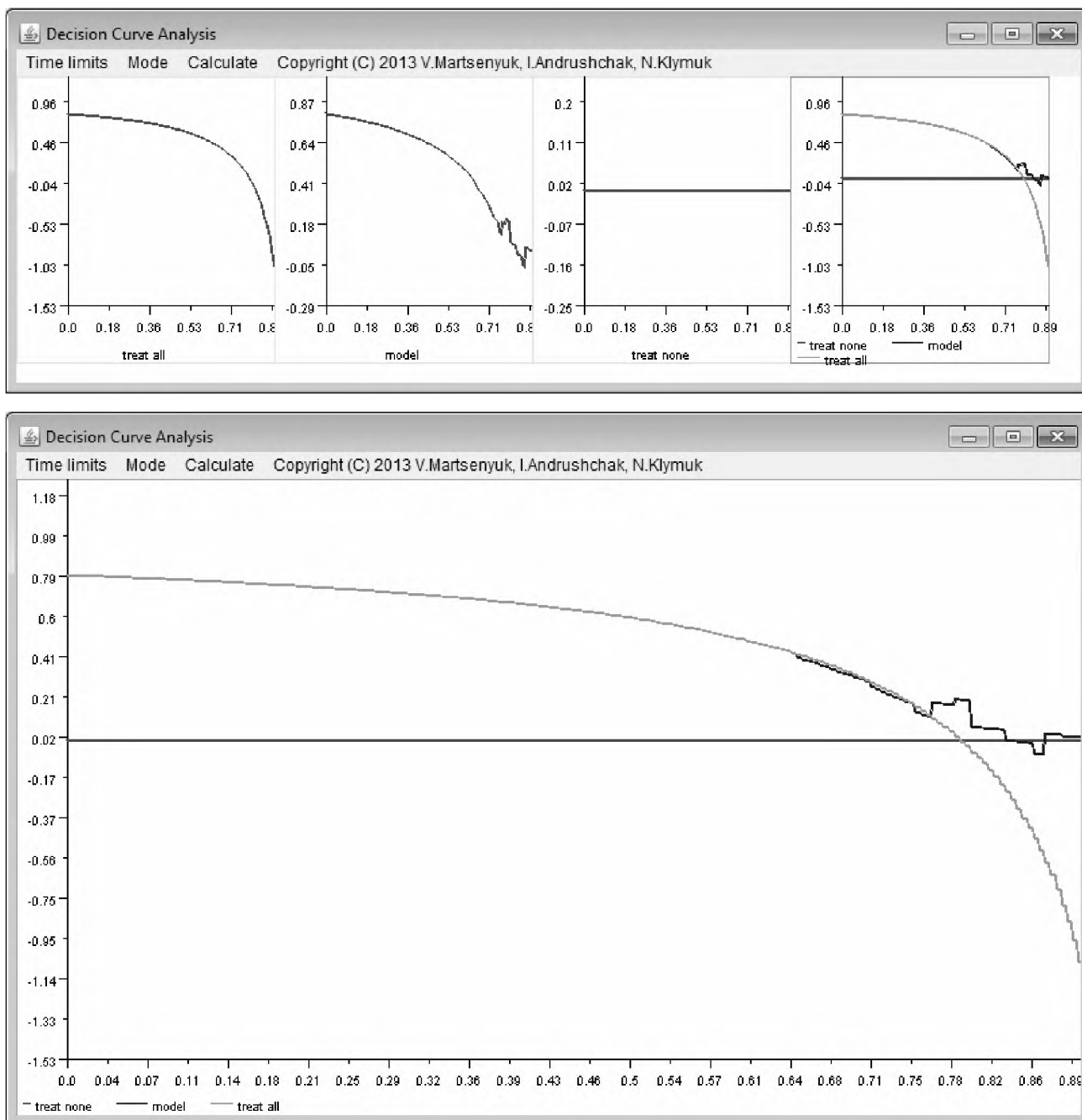


Рис. 1.

ВИСНОВКИ У роботі представлено програмну реалізацію методу DCA з метою підтримки прийняття рішень щодо вибору оптимальної стратегії лікування. Порівняно із традиційними біостатистичними підхода-

ми, такий метод має зрозумілу графічну візуалізацію та приводить до гнучкої стратегії, яка інтегрує в собі різні стратегії та моделі прийняття рішення залежно від значення порогової ймовірності.

Метод реалізовано у вигляді Netbeans-додатку з вхідними даними у вигляді xml-файлу, що робить можливим його використання в різноманітних Інтернет-проєктах, пов'язаних з прийняттям рішень.

Перспективним бачиться також застосування запропонованого програмного забезпечення для реалізації методу Regret DCA, що використовує regret-теорію (Tsalatsanis, 2010).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Extensions to decision curve analysis, a novel method for evaluating diagnostic tests, prediction models and molecular markers / A. J. Vickers, A. M. Cronin, E. B. Elkin, M. Gonen // BMC Medical Informatics and Decision Making. – 2008. – Vol. 8(53). doi: 10.1186/1472-6947-8-53.
2. Vickers A. J. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models / A. J. Vickers, E. B. Elkin // Med Decis Making. – 2006. – Vol. 26(6). – P. 565–574.
3. A regret theory approach to decision curve analysis: A novel method for eliciting decision makers' preferences and decision making / Tsalatsanis [et al.] // BMC Medical Informatics and Decision Making. – 2010. – Vol. 10(51).
4. Математичні моделі в системі підтримки прийняття рішень страхового забезпечення лікування онкологічних захворювань: підхід на основі динаміки Гомперца / В. П. Марценюк, І. Є. Андрущак, І. С. Гвоздецька, Н. Я. Климук // Доповіді Національної академії наук України. – 2012. – № 10. – С. 34–39.
5. Марценюк В. П. Підхід на основі актуарних математичних моделей до задач страхової медицини / В. П. Марценюк, І. Є. Андрущак, Н. Я. Климук // Медична інформатика та інженерія. – 2010. – № 4. – С. 85–87.
6. Марценюк В. П. О модели онкологического заболевания со временем пребывания на стадии в соответствии с распределением Гомперца / В. П. Марценюк, Н. Я. Климук // Проблемы управления и информатики. Международный научно-технический журнал. – 2012. – № 6. – С. 137–143.
7. Марценюк В. П. Медична інформатика. Інструментальні та експертні системи / В. П. Марценюк, А. В. Семенець. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 222 с.

Отримано 12.02.14

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ШЛУНКА НА ОСНОВІ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА БАГАТОПАРАМЕТРИЧНОЇ НЕЙРОМЕРЕЖЕВОЇ КЛАСТЕРИЗАЦІЇ З МЕТОЮ ОПТИМІЗАЦІЇ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ШЛУНКА НА ОСНОВІ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА БАГАТОПАРАМЕТРИЧНОЇ НЕЙРОМЕРЕЖЕВОЇ КЛАСТЕРИЗАЦІЇ З МЕТОЮ ОПТИМІЗАЦІЇ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ – У роботі запропоновано методика прогнозування перебігу виразкової хвороби шлунка, зокрема малігнізації виразки. Підхід ґрунтується на обчисленні коефіцієнтів кореляції та багатопараметричної нейромережевої кластеризації.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА НА ОСНОВЕ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И МНОГОПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ НЕЙРОСЕТОВОЙ КЛАСТЕРИЗАЦИИ С ЦЕЛЬЮ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ – В работе предложена методика прогнозирования течения язвенной болезни желудка, в частности малигнизации язвы. Подход основан на вычислении коэффициентов корреляции и многопараметрической нейросетевой кластеризации.

ANALYSIS OF THE SURVEY RESULTS OF PATIENTS WITH ULCER DISEASE BASED ON CORRELATION INDICES AND MULTIPARAMETER NEURONETWORK CLUSTERIZATION TO OPTIMIZE THE PROGNOSIS OF THE DISEASE – In the work there is offered methodology for predicting the course of disease. Approach is based on calculation of correlation coefficients and multiparameter neuronetwork clusterization.

Ключові слова: виразкова хвороба шлунка, нейромережева кластеризація.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка, нейросетевая кластеризация.

Key words: ulcer disease, neuronetwork clusterization.

ВСТУП Незважаючи на те, що останнім часом досягнуто значних успіхів у вивченні різних аспектів етіології, патогенезу та лікування виразкової хвороби шлунка та її ускладнень, дане захворювання залишається актуальним, оскільки займає одне з провідних місць у хірургічній патології, уражаючи близько 10 % населення. Перспективною є розробка методів прогнозування ускладнень цього захворювання за допомогою інноваційних медичних інформаційних технологій [1–4].

Метою роботи було проаналізувати результати обстеження пацієнтів із виразковою хворобою шлунка на основі кореляційних показників та багатопараметричної нейромережевої кластеризації з метою оптимізації прогнозування перебігу захворювання.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проаналізовано результати обстежень 20 пацієнтів з ускладненою і неускладненою виразковою хворобою шлунка та 9 здорових осіб. Усіх обстежених поділили на 2 групи. До першої групи включено пацієнтів із виразковою хворобою шлунка, що ускладнилась малігнізацією, – 6 осіб. Другу групу склали 7 пацієнтів із гострими ускладненнями виразкової хвороби (кровотеча, перфорація), 7 з неускладненими виразками та 9 здорових осіб. Усім пацієнтам проводили ЕГДС з експрес-біопсією виразки та періульцерозної інфільтрації для верифікації діагнозу та визначення локалізації виразки з подальшим

морфологічним, цитометричним та імунологічним дослідженнями біоптатів. Статистичну обробку матеріалу проводили з використанням пакета програм “Microsoft Excel” (Microsoft Office 2003). Статистичну значущість різниці між середніми арифметичними та відносними величинами оцінювали за критерієм Стьюдента–Фішера (t).

Для більш глибокого аналізу показників обстеження з метою прогнозування перебігу захворювання використано нейромережевий підхід із застосуванням надбудови “NeuroXL Classifier” для програми “Microsoft Excel”. Нейромережі є перевіреною і досить розповсюдженою технологією для розв’язування комплексних класифікаційних проблем. Вони моделюються на основі людського мозку та є взаємопов’язаними мережами незалежних процесорів, які змінюючи зв’язки (цей процес відомий як навчання), вчать розв’язувати проблеми. Програма “NeuroXL Classifier” (розробка компанії “AnalyzerXL”) реалізує самоорганізаційні нейромережі, що виконують категоріювання шляхом вивчення трендів та взаємозв’язків всередині даних. Незважаючи на високу ефективність нейромережі, часто не використовуються в силу своєї складності й навчання, що вимагається для їхньої правильної реалізації. NeuroXL Classifier усуває такі бар’єри, приховуючи складність методів на основі нейромереж і використовуючи переваги використання робочих книг “Microsoft Excel” [5]. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ На базі КЗ TOP “Тернопільська університетська лікарня” проведено аналіз даних обстеження 20 пацієнтів із виразковою хворобою шлунка, серед яких було 15 чоловіків та 5 жінок. Пересічний вік хворих становив $(51,52 \pm 2,34)$ року. Було проведено аналіз даних імуногістохімічного дослідження, зокрема середня кількість клітин-продуцентів IgA на 1 мм^2 тканини складала $359,55 \pm 34,71$, Ig G – $122,52 \pm 11,33$, Ig M – $186,21 \pm 11,33$, Ig E – $44,55 \pm 5,48$. Вміст SIgA у слизовій оболонці шлунка становив у середньому $(0,74 \pm 0,04)$ г/л. За даними морфометрії, середній діаметр покривних епітеліоцитів (ДПЕ) був $(28,56 \pm 0,87)$ мкм, діаметр ядер епітеліоцитів (ДЯЕ) – $(8,49 \pm 0,67)$ мкм. Відносний об’єм пошкоджених епітеліоцитів (ВОПЕ) становив у середньому $(34,92 \pm 1,78)$ %. Мітотичний індекс (MI) був у середньому $(0,080 \pm 0,001)$ %, апоптичний індекс (AI) – $(6,0 \pm 0,49)$ %. За даними проточної цитометрії, відсоток апоптичних (AN) клітин становив $(17,960 \pm 4,012)$ %, некротичних (PI) – $(16,73 \pm 0,56)$ %.

При проведенні аналізу даних імуногістохімічного та морфометричного досліджень у пацієнтів із виразковою хворобою шлунка, ускладненою малігнізацією, отримано наступні результати. Середня кількість клітин-продуцентів IgA на 1 мм^2 тканини складала $173,17 \pm 0,48$, Ig M – $259,50 \pm 0,56$, Ig G – $192,50 \pm 0,43$, Ig E – $90,50 \pm 0,43$.

Вміст SIgA у слизовій оболонці шлунка становив у середньому (0,430±0,005) г/л. За даними морфометрії, середній діаметр покривних епітеліоцитів був (23,45±1,97) мкм, діаметр ядер епітеліоцитів – (11,78±1,11) мкм. Відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів склав у середньому (46,55±1,45) %. Мітотичний індекс становив у середньому (0,07±0,004) %, апоптичний індекс – (10,17±0,60) %. За даними проточної цитометрії, відсоток апоптичних клітин був (58,33±4,69) %, некротичних – (13,55±0,63) %.

При імуногістохімічному та морфометричному дослідженнях здорових осіб та групи пацієнтів з неускладненою виразкою і виразковою хворобою із гострими ускладненнями отримано наступні дані. Середня кількість клітин-продуцентів IgA на 1 мм² тканини складала 408,17±37,61, IgM – 167,09±10,54, Ig G – 104,26±11,52, Ig E – 32,57±4,09. Вміст SIgA у слизовій оболонці шлунка становив у середньому (0,82±0,03) г/л. За даними морфометрії, середній діаметр покривних епітеліоцитів був (29,9±0,76) мкм, діаметр ядер епітеліоцитів – (7,64±0,69) мкм. Відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів – (31,89±1,71) %. Мітотичний індекс становив у середньому (0,08±0,002) %, апоптичний індекс – (4,91±0,31) %. За даними про-

точної цитометрії, відсоток апоптичних клітин склав (7,43±0,48) %, некротичних – (17,57±0,57) % (табл. 1).

Кореляційний аналіз виявив прямий кореляційний зв'язок між вищевказаними показниками у групі пацієнтів з малігнізацією виразки шлунка та у групах контролю.

З метою встановлення значення поєднання змін тих чи інших параметрів для прогнозу перебігу захворювання було здійснено нейромережеву кластеризацію пацієнтів на основі показників віку, змін імунологічних та морфометричних показників, стану клітинного гомеостазу. Було використано комп'ютерну програму "NeuroXL Classifier". Для алгоритму нейромережевої кластеризації обрано параметри, запропоновані програмою, та кількість кластерів, рівну трьом.

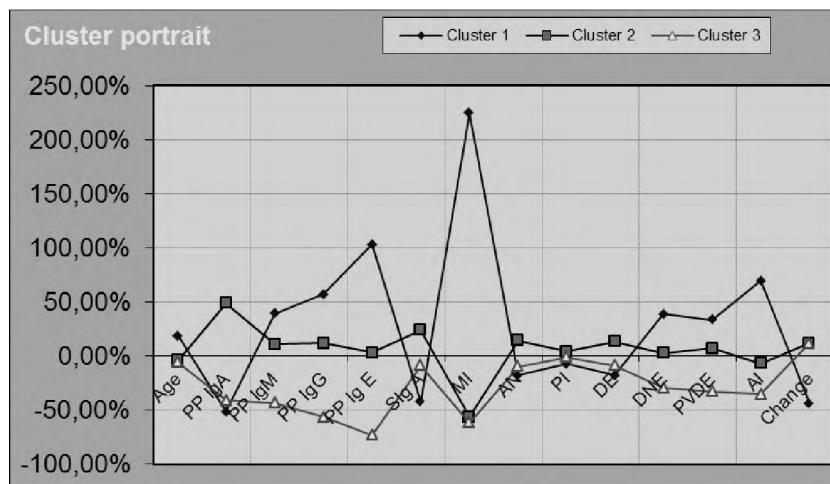
На рисунках 2, а та 2, б наведено деякі результати виконання програми для пацієнтів із виразковою хворобою.

Як видно з рисунка 2, а (кластерний портрет), найбільша частка пацієнтів із виразкою шлунка, що ускладнилась малігнізацією, знаходиться у кластері № 1. У даному кластері найбільш значущими є показники віку (age), кількості плазматичних клітин-продуцентів IgM, IgG та IgE (PP IgM, PP IgG, PP IgE), апоптичних клітин, мітотичний та апоптичний індекси (MI, AI), питома вага

Таблиця 1. Показники обстеження пацієнтів з ускладненою та неускладненою виразкою шлунка

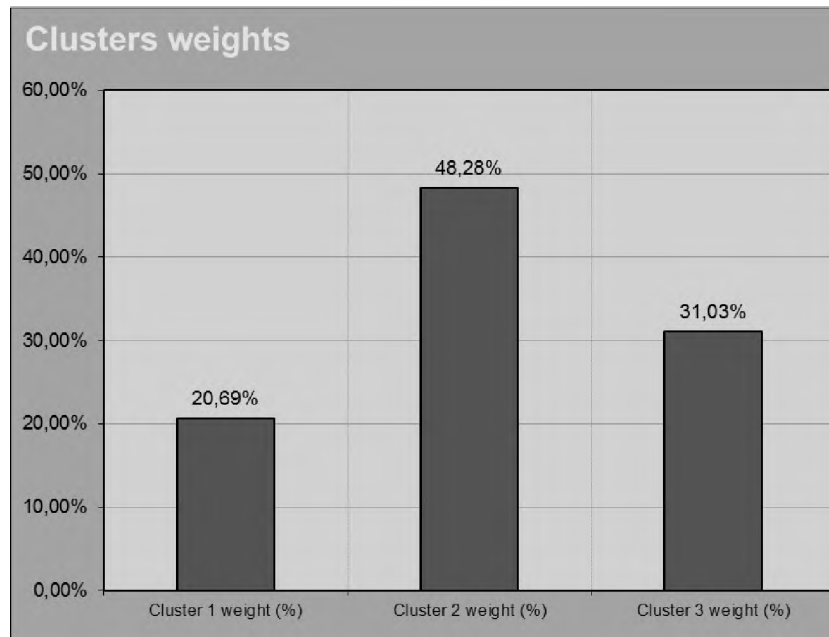
Група	Перша	Друга	Загальна
Кількість пацієнтів	6	23	29
Вік	61±3,941*	49,04±2,55	51,52±2,34
ПП IgA	173,167±0,477**	408,17±37,61	359,552±34,71
ПП IgM	259,5±0,563**	167,09±10,54	186,21±10,92
ПП IgG	192,5±0,428**	104,26±11,52	122,52±11,33
ПП IgE	90,5±0,428**	32,57±4,09	44,55±5,48
S IgA (г/л)	0,43±0,005**	0,82±0,03	0,74±0,04
Апоптоз (%)	58,333±4,688**	7,43±0,48	17,96±4,02
Некроз (%)	13,55±0,626*	17,57±0,57	16,53±0,58
MI (%)	0,07±0,004**	0,08±0,002	0,08±0,00
ДПЕ (мкм)	23,452±1,972*	29,9±0,76	28,56±0,87
ДЯЕ (мкм)	11,783±1,113*	7,64±0,69	8,50±0,67
ВОПЕ (%)	46,55±1,449**	31,89±1,71	34,92±1,78
AI (%)	10,167±0,601**	4,91±0,31	6,0±0,49

Примітка. * – p<0,05, ** – p<0,01 порівняно з другою групою та загальною сукупністю пацієнтів.



а

Рис. 2. Результати кластеризації для пацієнтів із виразковою хворобою за результатами обстеження: а) кластерний портрет – середні значення параметрів у межах розподілених кластерів.



б)

Рис. 2 (продовження). Результати кластеризації для пацієнтів із виразковою хворобою за результатами обстеження: б) частки кластерів – відсотки пацієнтів, які потрапили у певний кластер.

пошкоджених епітеліоцитів (PVDE). Про значення для прогнозування малігнізації виразки шлунка свідчить саме поєднання цих показників.

ВИСНОВКИ У роботі запропоновано метод аналізу результатів обстеження пацієнтів із виразковою хворобою шлунка на основі середніх значень, кореляційних показників та алгоритмів нейромережевої кластеризації.

З'ясовано, що аналіз на основі середніх значень та обчислення коефіцієнтів кореляції пересічних показників віку, середньої кількості клітин-продуцентів IgA, G, M, E, вмісту SIgA у слизовій оболонці шлунка, середнього діаметра покривних епітеліоцитів, діаметра ядер епітеліоцитів, відносного об'єму пошкоджених епітеліоцитів, мітотичного та апоптичного індексів, відсотка апоптичних та некротичних клітин є первинним інструментом, який не дає встановити значення поєднання зміни тих чи інших параметрів, включно із достовірно відмінними показниками, для прогнозування перебігу захворювання у бік погіршення чи поліпшення.

Нейромережева кластеризація дозволяє ефективно та об'єктивно поділити пацієнтів у відповідні категорії за рівнем пересічних показників результатів обстеження. Аналіз кластерних портретів виявив, що поряд із нижчим показником мітотичного індексу, поєднання саме високих показників віку, кількості плазматичних клітин-продуцентів IgM, IgG та IgE, відсотка апоптичних клітин та апоптичного індексу, питомої ваги пошкоджених епітеліоцитів дає підставу прогнозувати погіршення стану пацієнтів у бік малігнізації вираз-

ки, разом з тим, поєднання інших показників мають суттєве, проте не першочергове значення для прогнозу.

Перспективи подальших досліджень Перспективним є запровадження нейромережевих алгоритмів для прогнозування перебігу захворювань, а отже, і поліпшення лікувально-профілактичної роботи у гастроентерологічних та хірургічних стаціонарах.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мінцер О. П. Інформаційно-технологічні проблеми організації телемедичних консультацій / О. П. Мінцер, В. В. Краснов, Г. Тахере // Медична інформатика та інженерія. – 2011. – № 4. – С. 32–37.
2. Measuring patient-centered communication in patient-physician consultations: theoretical and practical issues / R. M. Epstein, P. Franks, K. Fiscella [et al.] // Soc. Sci. Med. – 2005. – Vol. 61. – P. 1516–1528.
3. Марценюк В. П. О программной среде проектирования интеллектуальных медицинских баз данных / В. П. Марценюк, Н. О. Кравец // Клиническая информатика и телемедицина. – 2004. – № 1. – С. 47–53.
4. Інформаційна модель надання дистанційних медичних послуг населенню. Перше повідомлення / Г. Н. Востров, О. П. Мінцер, О. О. Павлов [та ін.] // Медична інформатика та інженерія. – 2010. – № 3. – С. 37–47.
5. Марценюк В. П. Нейромережеве прогнозування складання студентами-медиками ліцензійного інтегрованого іспиту "Крок 1" на основі результатів поточної успішності та семестрового комплексного тестового іспиту / В. П. Марценюк, А. В. Семенець, О. О. Стаханська // Медична інформатика та інженерія. – 2010. – № 2. – С. 57–62.

Отримано 19.11.13

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ДЕФОРМАЦИЕЙ НАРУЖНОГО НОСА И ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ

МЕДИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ ІЗ ПОЄДНАНОЮ ДЕФОРМАЦІЄЮ ЗОВНІШНЬОГО НОСА І ЗУБОЩЕЛЕПНОЇ СИСТЕМИ – У даній статті наведено аналіз літературних даних щодо проблеми поєднаної деформації носа і зубощелепної системи. Аналіз показує, що деформацію носа і зубощелепної системи лікують окремо різні фахівці (щелепно-лицевий хірург, оториноларинголог і ортодонт). Невирішеним залишається визначення поетапності консервативного та хірургічного методів лікування, визначення вікових показань до операції.

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ДЕФОРМАЦИЕЙ НАРУЖНОГО НОСА И ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ – В данной статье приводится анализ литературных данных о проблеме сочетанной деформации носа и зубочелюстной системы. Анализ показывает, что деформация носа и зубочелюстной системы лечится отдельно у разных специалистов (челюстно-лицевого хирурга, оториноларинголога и ортодонта). Нерешённым остается определение поэтапности консервативного и хирургического методов лечения, определение возрастных показаний к операции.

MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH ASSOCIATED DEFORMATION OF THE EXTERNAL NOSE AND DENTITION – In this article provides an analysis of literature data to combined problem of nose and dentition deformation. Analysis shows that deformation of the nose and dentition treated separately at different specialists (maxillofacial surgeon, otolaryngologist and orthodontist). Remain unsolved determination of phasing of conservative and surgical treatment, determination of age indications to operation.

Ключові слова: деформація носа, зубощелепна система, реабілітація.

Ключевые слова: деформация носа, зубочелюстная система, реабилитация.

Key words: nose deformation, dentition, rehabilitation.

В современных условиях развития общества повышение качества оказания медицинской помощи имеет исключительно важное социальное значение. Научно-технический прогресс и вся совокупность современных общественных отношений предъявляют все более высокие профессиональные, морально-этические и правовые требования к специалистам в сфере здравоохранения [2, 4, 9].

Термин «челюстно-лицевая хирургия» окончательно сформировался в конце 60-х годов, когда французский челюстно-лицевой хирург-пластик Поль Тесье впервые начал постоянно выполнять плановые операции по поводу сочетанных деформаций лицевого и мозгового черепа из внутричерепного доступа. До этого ранние публикации были об отдельных клинических случаях, кроме этого сообщалось о лобно-лицевых травмах, сочетанных повреждениях лица и черепа, а хирургическую обработку таких сочетанных повреждений проводили еще в XIX веке. Развитие этой отрасли хирургии обусловило создание в 1970 г. Европейской Ассоциации черепно-челюстно-лицевых хирургов. История развития современной черепно-челюстно-лицевой хирургии отражает историю многотрудного и многолетнего процесса развития и постепенного слияния нескольких

ранее совершенно изолированных и самостоятельных разделов хирургии [5, 7, 11].

Переломным моментом в развитии зубоортопедии и челюстно-лицевой хирургии было учреждено во Франции в начале XVIII века особой степени. По данным отечественной и зарубежной литературы, которые свидетельствуют о сочетанных деформациях носа и зубочелюстной системы (НЗЧ), связанных с оказанием качественной пластической хирургической помощи, является актуальной проблемой. По мнению ряда авторов, в ходе хирургического лечения больных с деформацией НЗЧ возможно возникновение различных ошибок и осложнений, по поводу которых ведется дискуссия в специальных периодических изданиях [13, 15, 19].

С 1915 г. многие исследователи пытались создать объемную модель лица с зубами, стоящими в анатомически правильном положении. Это был сложный и трудоемкий процесс, который оказался неприменимым для использования. В 1935 г. профессор Н. М. Михельсон впервые в России в качестве пластического материала применял хрящ, разработал методику взятия хрящевой ткани, способы ее хранения и пересадки, а также изучал результаты морфологических изменений. Для получения более устойчивого результата при дефектах спинки носа Т. Ress (1980) предлагал верхний конец вкладыша из реберного хряща вводить поднадкостнично. Однако его опыт показал, что травмы и воспалительные процессы разрушают надкостницу в этой области, поэтому при введении вкладыша под надкостницу туннель необходимо формировать несколько выше [1, 4, 9].

В 1980 годах стало развиваться 3D-изображение челюстно-лицевой области. Эта технология включала лазерное и компьютерно-топографическое сканирование, стереолитографию, муаровую топографию, стереофотограмметрию и другие методы. Совершенствование методов диагностики в ортодонтии требует внедрения в практику более информативных и эргономичных методик, что стало возможным благодаря компьютерным технологиям. Необходим переход от двухмерного анализа – телерентгенограммы головы в боковой и прямой проекциях, симметроскопии, симметрографии, фотосимметроскопии и ее модификации двухмерных дигитализеров – к трехмерному, при котором возможна наиболее достоверная оценка параметров зубочелюстной системы. Стандартные измерения с помощью линейки не могут дать пространственного представления о лечебной или диагностической ситуации. В последние годы увеличивается количество больных, требующих пластических операции по поводу исправления деформаций челюстно-лицевой области. В последнее время во всем мире заметно возросли и продолжают возрастать требования, предъявляемые пациентами к качеству предоставляемой медицинской помощи [12].

В современной стоматологии значительное место занимают костно-пластические операции, проводимые при повреждениях и заболеваниях нижней челюсти. На протяжении многих лет отечественные и зарубежные хирурги упорно занимаются разработкой новых, более эффективных методов хирургического лечения этой патологии. Часто успех оперативного вмешательства обусловлен выбором пластического материала, позволяющего восстановить анатомическую структуру и функциональное значение нижней челюсти и имеющего достаточный запас механической прочности. Однако, несмотря на эти усилия, недостаточно уделяется внимания исправлению аномалии зубов и зубных рядов у этих больных [6, 9].

Перелом костей носа занимает одно из ведущих мест среди травм средней зоны лица. При этом сочетание переломов костей носа с травмами других отделов средней зоны лица сопровождается нарушением целостности кожного покрова, отрывом тканей и дефектом костей, приводящим в последующем к обезображиванию лица. Результаты лечения больных в аналогичных ситуациях часто бывают неудовлетворительными, что объясняется отсутствием четких и последовательных рекомендаций в осуществлении лечебных мероприятий. Перелом костей носа является чрезвычайно распространенной травмой на протяжении всей истории существования человечества. Прослеживается ежегодное увеличение травматических повреждений лицевого скелета и носа в среднем на 2 %. При этом более половины пациентов требуют экстренной госпитализации. Основная причина роста такой патологии обусловлена увеличением количества дорожно-транспортных происшествий, бытовыми и техногенными травмами [16, 18, 20].

Методика лечения переломов костей носа не претерпела существенных изменений с того момента, когда появилось ее первое описание. Еще в Древнем Египте применяли репозицию костей носа пальцами, использовали внутриносовые стабилизирующие сплинты, твердую наружную повязку. Тем не менее определение сроков и тактики хирургического лечения больных с травмами носа по-прежнему вызывает разногласия у специалистов [12, 18, 20].

С современных позиций оториноларингологии нос рассматривается как парный орган, что подразумевает наличие определенных механизмов координации его как единого целого. Деформации перегородки носа, нарушая эти механизмы, приводят к изменению основных функций полости носа, что создает условия для формирования хронического ринита. В последние годы операции на перегородке носа получают все большее распространение в практике оториноларинголога. Устранение дефектов и деформаций спинки носа – одно из распространенных вмешательств в ринопластике. Поэтому вполне закономерно стремление хирургов изыскать наиболее доступные и наименее травматические методы корригирующих операций для получения наилучших функционально-косметических результатов [11, 19, 21].

Прогресс в челюстно-лицевой хирургии позволил с разных сторон рассматривать вопросы диагностики, планирования и лечения больных с деформациями лицевого скелета. Выявлен ряд деформаций, лечение которых направлено на эстетические аспекты аномалии лица, а не на функциональные нарушения зубочелюстной системы.

Эстетическая ринопластика включает широкий диапазон хирургических вмешательств, направленных на устранение врожденных и приобретенных деформаций наружного носа. В США около 85 % ринопластики выполняют оториноларингологи, которые одновременно проводят внутриносовые операции для восстановления дыхательной функции и восстанавливают форму носа. Анализ показал, что наиболее приемлемыми материалами при пластике полных дефектов носа являются трансплантаты из реберных или аутохрящей, также разработаны приемы, улучшающие фиксацию трансплантатов при пластике дефектов спинки носа [6, 8, 10, 18, 21].

Несмотря на значительный прогресс в развитии челюстно-лицевой хирургии, вопросы диагностики, планирования и лечения больных с врожденными и приобретенными деформациями лицевого скелета не утратили актуальности. Важность проблемы, прежде всего определена большой частотой этой патологии. Многообразие клинических проявлений деформаций лица и факторов, влияющих на их возникновение, продолжительность и трудности лечения, неустойчивость результатов делают актуальным изучение патогенеза таких деформаций и совершенствование способов лечения. Хотя данная проблема относится к разделу реконструктивной хирургии, так как операции проводятся на измененных тканях, результаты лечения оцениваются в основном по эстетическим критериям [3, 4, 7, 10].

Актуальной проблемой является оказания высокоспециализированной помощи больным с сочетанными деформациями НЗЧ системы, одновременного хирургического и ортопедического лечения с целью восстановления основных функций зубочелюстной системы и эстетических параметров лица [6, 8, 10, 13].

Контурная пластика играет решающую роль в получении эстетического результата при пластике спинки носа. Мировая статистика показывает, что от 5 до 7 % пациентов нуждаются в ревизионной ринопластике. Совершенствование технологий ринопластических операций и разработка новых инструментов для их выполнения позволяют значительно улучшить косметические результаты хирургического лечения. Однако комплексного исследования морфофункциональных изменений, происходящих в слизистой оболочке при деформациях перегородки носа, до настоящего времени не проводилось. Таким образом, выбор оптимальных методов хирургической коррекции функционального и эстетического характера при деформациях наружного носа, сочетанных с искривлением перегородки носа являются наиболее эффективным методом хирургической реабилитации больных с данной патологией и избавляет их от повторных оперативных вмешательств [9, 11, 12].

Для устранения деформации и дефектов носа применяются различные пластические материалы, аутохрящи, которые дают хороший косметический эффект. Однако механизм развития сочетанной деформации НЗЧ-системы изучено недостаточно.

При сочетанных деформациях НЗЧ-системы пластические хирурги ограничиваются исправлением наружного носа, а зубочелюстная аномалия остается на втором плане.

Несмотря на рост травматизма и увеличение количества больных со стойкими деформациями носа, вопросы реабилитации при этой патологии не нашли полного решения до настоящего времени. Вместе с тем, сейчас уже общепринято положение о необходимости при проведении реабилитационных операций по поводу стойких деформаций носа одновременно решать вопросы косметики и функции органа. Задача врачей состоит в разработке и совершенствовании методов реабилитации стойких деформаций носа.

Зубочелюстно-лицевые аномалии занимают одно из первых мест среди заболеваний челюстно-лицевой области и характеризуются значительными морфологическими, функциональными и эстетическими нарушениями уже на ранних этапах формирования прикуса. Чаще всего наблюдается сочетание сагиттальных и вертикальных аномалий окклюзии. Обследование органов полости рта играет основную роль в выявлении стоматологической патологии, постановке диагноза, выборе метода лечения и представляет собой важную часть общего обследования организма. Новые способы обследования органов зубочелюстной системы позволяют более правильно, точно и объективно оценить состояние каждой ее составляющей при той или иной степени вовлеченности в патологический процесс, выявить возможное влияние одного патологического очага на другой [14–20].

Частой причиной зубочелюстных деформаций являются патологии, оказывающие влияние на развитие носолобных отростков верхней челюсти, передней части скуловых дуг и области верхних носовых ходов. Вопрос о влиянии искривления перегородки носа на развитие детского организма в целом и зубочелюстной системы до сих пор является мало изученным. Восстановление непрерывности альвеолярного отростка и последующее ортодонтическое лечение снижают вероятность развития деформаций верхней челюсти. Коррекция деформаций носа одновременно с первичной операцией на губе улучшает внешний вид пациентов и снижает вероятность психологической травмы. Раннее восстановление строения и функции органов среднего отдела лица улучшает качество жизни пациентов, их социальную адаптацию, снижает возможность развития вторичных деформаций.

Диагностика и лечение больных с сочетанными деформациями НЗЧ-системы принадлежат к числу сложных проблем. Затронувшая проблема имеет нерешенные аспекты. Определение поэтапности лечения больных с сочетанными деформациями НЗЧ-системы требует уточнения. Возрастные показания к проведению хирургического лечения данной категории больных до конца не определены. Уточнение показаний и противопоказаний к оперативному лечению больных с сочетанными деформациями НЗЧ-системы является одной из важных проблем медицинской реабилитации данной категории больных и требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдукадыров А. А. Современные взгляды на проблемы деформаций лицевого скелета / А. А. Абдукадыров, А. С. Кубаев, Д. А. Абдукадырова // *Стоматология*. – Ташкент. – 2010. – № 1–2. – С. 96–99.
2. Алексанян Т. А. Анализ ошибок и неблагоприятных исходов после ринопластики / Т. А. Алексанян // *Вестник оториноларингологии*. – 2011. – № 5. – С. 26–29.

3. Алексанян Т. А. Хирургическая коррекция деформаций наружного носа – анализ ошибок и неблагоприятных исходов / Т. А. Алексанян // *Вестник оториноларингологии*. – 2011. – № 2. – С. 49–51.

4. Анестезиология, реанимация и интенсивная терапия в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии : учеб. пособ. – М. : МИА, 2005. – 256 с.

5. Повышение эффективности ортопедического лечения онкологических больных с послеоперационными дефектами верхней челюсти / А. С. Арутюнов, А. Н. Седракан, М. А. Ахмедов [и др.] // *Российский стоматологический журнал*. – 2009. – № 3. – С. 24–27.

6. Комплексный подход к лечению больных с дефектами нижней челюсти / Н. Б. Асташина, С. И. Рапекта, Г. И. Рогожников [и др.] // *Стоматология*. – М., 2012. – № 5. – С. 21–23.

7. Бессонов С. Н. Изучение пролиферативной активности хондробластов в формирующихся больших хрящевых крыльях носа / С. Н. Бессонов, А. В. Кораблев, П. А. Кораблев // *Стоматология*. – 2009. – № 3. – С. 29–33.

8. Бессонов С. Н. Первичная ринохейлопластика в комплексном лечении детей с врожденной односторонней расщелиной верхней губы и альвеолярного отростка / С. Н. Бессонов, А. В. Кораблев, П. А. Кораблев // *Стоматология*. – 2009. – № 5. – С. 64–67.

9. Бернадский Ю. И. Травматология и восстановительная хирургия черепно-челюстно-лицевой области : учеб. пособ. – М. : Мед. лит., 2006. – 456 с.

10. Боймурадов Ш. А. К вопросу диагностики больных с посттравматическими дефектами и деформациями носа / Ш. А. Боймурадов, А. А. Жилонов // *Stomatologiya*. – 2009. – №1–2. – С. 61–63.

11. Добрякова О. Б. Старые и новые способы в контурной пластике носа / О. Б. Добрякова, Б. С. Добряков, Б. Б. Добряков // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. – 2010. – № 3. – С. 30–39.

12. Куницкий В. С. Диагностика переломов костей носа с использованием ультразвукового метода исследования / В. С. Куницкий, С. А. Семенов // *Вестник оториноларингологии*. – 2013. – № 1. – С. 72–76.

13. Лопатин А. С. Выбор метода хирургической коррекции вторичных деформаций перегородки носа / А. С. Лопатин, М. В. Шаройко // *Российская ринология*. – 2012. – № 3. – С. 8–14.

14. Набиев Ф. Х. Диагностика и лечение пациентов с деформациями нижней челюсти в области углов / Ф. Х. Набиев, К. В. Филиппов, П. В. Либин // *Стоматология*. – М., 2011. – № 4. – С. 54–58.

15. Комплексный подход к лечению больных с зубочелюстными аномалиями, сопровождающимися функциональными нарушениями и эстетическими деформациями носа / Ф. Х. Набиев, Р. О. Даминов, П. В. Либин, К. В. Филиппов // *Стоматология*. – М., 2010. – № 6. – С. 47–53.

16. Персин А. С. Использование комплексной 3D-модели головы для диагностики аномалий зубочелюстной системы / А. С. Персин, Ч. Р. Дзараев, Е. В. Таллаева // *Стоматология*. – М., 2011. – № 2. – С. 74–77.

17. Пискунов В. С. Функциональные и морфологические изменения слизистой оболочки при деформации перегородки носа / В. С. Пискунов, О. Ю. Мезенцева // *Вестник оториноларингологии*. – 2011. – № 1 – С. 13–15.

18. Суриков Е. В. Клинико-анатомическая характеристика травм носа / Е. В. Суриков, И. В. Иванец // *Вестник оториноларингологии*. – 2009. – № 5. – С. 30–32.

19. Устьянов Ю. А. Опыт применения нового метода остеотомии при реконструктивной операции по поводу стойкого сколиоза носа / Ю. А. Устьянов // *Российская ринология*. – 2010. – № 1. – С. 26–29.

20. Эзрохин В. М. К вопросу коррекции врожденных деформаций концевой отдела / В. М. Эзрохин, Д. С. Безденежных, Н. Е. Гивировская // *Стоматология*. – 2011. – № 6. – С. 17–24.

21. Эзрохин В. М. Опыт восполнения опорных структур дефектов спинки носа / В. М. Эзрохин, Д. С. Аверченков, А. Ю. Мечталина // *Стоматология*. – 2010. – № 3. – С. 57–60.

Отримано 22.01.14

УДК 616.44 - 006.6 - 089616.22

©В. О. Паламарчук

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

ВПЛИВ ГОРМОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОЛОСОВОГО АПАРАТУ

ВПЛИВ ГОРМОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОЛОСОВОГО АПАРАТУ – Досліджено особливості голосоутворення у пацієнтів з гормональною дисфункцією щитоподібної залози. Виконано фібрларингоскопію, клінічний і спектральний аналіз голосу, самооцінку голосових порушень та їх вплив на якість життя пацієнта. Всі обстежувані відзначають поліпшення фонації. Дослідження аеродинамічних показників і спектрального аналізу голосу показали нормальні значення для пацієнтів всіх груп при досягненні в процесі лікування еутиреоїдного стану. Гормональні дисфункції щитоподібної залози супроводжуються функціональними розладами голосу, найбільш часто зустрічається функціональна гіпотонусна дисфонія. Комп'ютерні системи діагностики голосу і мови дозволяють фіксувати, аналізувати і документувати параметри голосу і можуть бути використані для діагностики дисфонії при захворюваннях щитоподібної залози і контролі за відновними процесами.

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОЛОСОВОГО АППАРАТА – Исследованы особенности голосообразования у пациентов с гормональной дисфункцией щитовидной железы. Выполнялась фибрларингоскопия, клинический и спектральный анализ голоса, самооценка голосовых нарушений и их влияние на качество жизни пациента. Все испытываемые отмечают улучшение фонации. Исследование аэродинамических показателей и спектрального анализа голоса показали нормальные значения для пациентов всех групп при достижении в процессе лечения эутиреоидного состояния. Гормональные дисфункции щитовидной железы сопровождаются функциональными расстройствами голоса, наиболее часто встречается функциональная гипотонусная дисфония. Компьютерные системы диагностики голоса и речи позволяют фиксировать, анализировать и документировать параметры голоса и могут быть использованы для диагностики дисфонии при заболеваниях щитовидной железы и контроле за восстановительными процессами.

INFLUENCE OF THYROID HORMONE DISORDERS ON CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE VOCAL TRACT – The features of phonation in patients with hormone thyroid dysfunction was investigated. Fibrolaryngoscopy, clinical and spectral analysis of voice, self-assessment of voice disorders and their impact on patient quality of life were performed. All subjects noted improvement in phonation study aerodynamic performance and spectral voice analysis showed normal values for all groups of patients when the treatment process in the euthyroid state. Hormonal thyroid dysfunction accompanied by functional disorders of voice, the most frequent functional hypotonic dysphonia. Computer diagnostic systems allow voice and speech to capture, analyze and document voice parameters and can be used for the diagnosis of dysphonia in thyroid diseases and monitoring of restoration processes.

Ключові слова: гіпотиреоз, тиреотоксикоз, функціональна дисфонія.

Ключевые слова: гипотиреоз, тиреотоксикоз, функциональная дисфония.

Key words: hypothyroidism, hyperthyroidism, functional dysphonia.

ВСТУП Причиною порушення голосу при захворюваннях щитоподібної залози можуть бути не тільки органічні порушення рухливості голосових складок

внаслідок нейропатії поворотного гортанного нерва (ПГН) [1]. Відомо, що гортань, як генератор голосу, є гормонозалежним органом. Щитоподібна залоза, у свою чергу, – це один з найважливіших ендокринних органів, що впливає своєю функцією на м'язовий тонус гортані [2, 3].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проведено в хірургічному відділенні УНПЦЕХ. Для обстеження створили дві основні групи пацієнтів, яких поділили за принципом функціонального стану щитоподібної залози. Основна група з гіпотиреозом (82 особи) складалася з трьох підгруп пацієнтів із різними формами гіпотиреозу: субклінічних форм, дві підгрупи маніфестних форм – компенсованого гіпотиреозу і група декомпенсованого гіпотиреозу. В основній групі серед обстежуваних переважали жінки – 67(81,7%), кількість чоловіків становила 15 осіб (18,3%). Середній вік обстежених (53±7,7) року (від 18 до 69 років). У групі тиреотоксичних захворювань щитоподібної залози проведено обстеження 87 пацієнтів, яких сформували в три підгрупи за ступенем тяжкості та компенсації тиреотоксикозу. Серед них була 81 (93,1%) жінка, та 6 (6,9%) чоловіків. Середній вік (38±7,2) року (від 19 до 48 років). Контрольна група складалася з 57 пацієнтів без істотної патології щитоподібної залози, з відсутністю в анамнезі неврологічних порушень і операційних втручань на гортані, трахеї і щитоподібній залозі.

Дослідження клініко-функціональних особливостей голосового апарату пацієнтів у виділених групах проводили до і після компенсації еутиреоїдного стану клінічними методами (ступінь захриплості за N. Yanagihara (1966), максимальний час фонації (МЧФ) за Ю. С. Василенко (1976), співвідношення тривалості фонації глухих і дзвінкх приголосних за F. Eckel і D. Boone (1981) (ССЗ), яке в нормі не перевищує 1.4), виконували фібрларингоскопію гортані (фіброскоп STORTZ 1100UD1, Німеччина), оцінку психосоціальних наслідків дисфонії (VHI-30) проводили за В. Jacobson (1997). Спектральний аналіз голосу виконували із застосуванням програмного забезпечення Praat (версія 5.1.12). Оцінювали параметри голосною "i-i" (співвідношення гармоніка/шум (СГШ), основна частота гортані F₀, параметри голосової нестабільності (Jitter (loc.), Shimmer (loc.)). Статистично значущими вважали відмінності при значеннях p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Проведено аналіз клініко-функціональних особливостей голосової функції у пацієнтів з основних груп. Найчастіше з'являлися захворювання голосового апарату функціональної природи – 74 особи (44,1%). У групі пацієнтів із гіпотиреїдними станами функціональні дисфонії виявлено в 53 (64,5%) хворих, у групі тиреотоксикозу – в 21 (24%). Найбільш часто діагностували патологію голосу серед функціональних розладів, у всіх групах є функціональна гіпотонусна дисфонія (від 10,3

до 54,1 %). Найрідше були функціональні гіпертонусні дисфонії (1,1–2,4 %) і афонія (1,2–2,3 %).

Для з'ясування функціональних можливостей дихального апарату, оцінки фонаційного дихання і пристосованості гортані до ефективного голосоутворення ми використовували визначення МЧФ і ССЗ (табл. 1).

У групах із синдромом гіпотиреозу МЧФ достовірно відрізнявся від даних контрольної групи в підгрупах з маніфестним гіпотиреозом, у групах з синдромом тиреотоксикозу – в пацієнтів з тяжкою декомпенсованою формою тиреотоксикозу ($p < 0,05^*$). У групах з легкою формою тяжкості гіпотиреозу і тиреотоксикозу достовірних відмінностей між контрольною групою не виявлено. Зниження МЧФ при тяжких формах гормональних порушень пов'язано з порушенням змикання внаслідок набряку голосової складки (ГС), зміни еластичності її слизової, порушення формування синхронних коливань, особливо це виражено в групі з гіпотиреоїдним синдромом.

Результати порушення голосу за шкалою слухової оцінки за N. Yanagihara в групах з тяжкими формами гіпотиреозу і тиреотоксикозу достовірно відрізнялися від результатів контрольної групи ($p < 0,05$). При проведенні порівняльного аналізу між самооцінкою голосу самим пацієнтом та експертною оцінкою голосу за N. Yanagihara виявлено схильність до "обтяження" ступеня порушення голосу при її самооцінці до ($3,5 \pm 0,42$) бала, порівняно з експертною оцінкою, – ($2,7 \pm 0,67$) бала. Результати досліджень довели, що погіршення якості життя пацієнтів пов'язане з дисфонічним синдромом, прямопропорційним до ступеня тяжкості гіпотиреозу. Дослідження VHI-30 оцінює індекс

психосоціальних порушень у ($24,7 \pm 2,93$) бала в групі з декомпенсованим гіпотиреозом і ($2,6 \pm 2,54$) бала – в еутиреоїдному стані. При аналізі залежності частоти виникнення функціональних дисфоній від обсягу щитоподібної залози достовірності не доведено.

При маніфестних декомпенсованих формах гіпотиреозу дисфонічний синдром настільки може бути вираженим, що варто проводити диференціальну діагностику з невропатичними стенозами гортані, золотим стандартом якого є ендоскопічна фібрларингоскопія, котра при огляді пацієнтів з маніфестним декомпенсованим гіпотиреозом має вельми характерні ознаки і відповідає літературному опису [4]. Відзначено тьмяність, пастозність, блідість, часто жовтячність слизової гортані. Голосові складки, як правило, рівні, але рівномірно потовщені. У пацієнтів відмічали набряк голосових складок із вираженими явищами гіпотонусу з "провисанням" голосових складок по вільному краю. При фонації зазначали виражене недозмикання голосових складок у задній третині голосової щілини (68,4 %).

Фібрларингоскопія при легкому та середньому ступенях тяжкості тиреотоксикозу специфічних особливостей не виявила. При огляді 19 пацієнтів з тяжким ступенем тиреотоксикозу в 11 (57,9 %) відмічали набряклість слизової гортані. Голосові складки у 2 (10,5 %) випадках рівномірно потовщені за рахунок набряку. Краї ГС були хвилястими. Дані, отримані в дослідженні, не суперечать даним інших авторів [1–5].

Спектральний аналіз, проведений у пацієнтів з функціональними порушеннями щитоподібної залози

Таблиця 1. Час максимальної фонації голосних за Ю. С. Василенко у пацієнтів із синдромом гіпотиреозу і тиреотоксикозу ($M \pm m$)

Показник	Тиреотоксикоз середньої тяжкості (n=64)	Субкомпенсований гіпотиреоз, ТТГ < 20 (n=22)	Тиреотоксикоз тяжкої форми (n=19)	Декомпенсований гіпотиреоз, ТТГ > 20 (n=14)	Контроль (n=57)
МЧФ (с)	18,78±0,93	14,14±1,97*	15,64±0,81*	13,05±1,55*	19,5±1,33
ССЗ	1,22±0,117	1,4±0,09	1,35±0,067	1,6±0,02	1,2±0,02

Таблиця 2. Результати спектрального аналізу фонем "і-і-і" у пацієнтів із гіпотиреозом і тиреотоксикозом ($M \pm m$)

Показник	Група порівняння				
	контрольна група ($\Sigma_n = 32$)	субклінічний гіпотиреоз, ТТГ < 5 мкМЕ/мл ($\Sigma_n = 44$)	декомпенсований гіпотиреоз, ТТГ > 20 ($\Sigma_n = 38$)	тиреотоксикоз середньої тяжкості, ТТГ < 0,1 ($\Sigma_n = 64$)	тяжкий тиреотоксикоз, ТТГ < 0,01 мкМЕ/мл ($\Sigma_n = 19$)
МЧФ (с)	19,50±1,33	19,80±1,24	12,35±0,96##***^	18,80±0,82	17,90±3,28
Тремтіння Jitter (loc.) (%)	0,27±0,01	0,207±0,051	0,259±0,014	0,08±0,02##	0,12±0,09
Миготіння Shimmer (loc.) (%)	2,82±0,17	3,04±0,84#	6,07±0,52##***^	3,04±0,84	3,07±0,26
Частота основного тону гортані, F_0 , Hz	249,60±8,83	219,3±9,5#	145,6±6,8##***^	246,30±11,43	250,50±16,77
Стандартне відхилення, vF_0 , Hz	0,83±0,41	1,98±0,89	2,44±1,23	1,92±0,98	0,82±0,45
Відношення гармоніка/шум, СГШ (dB)	23,14±0,93	25,30±1,06	19,20±0,19##***^	24,30±1,49	19,10±1,84*

Примітки: 1) # – різниця порівняно з контрольною групою статистично значима ($p < 0,05$);

2) ## – різниця порівняно з контрольною групою статистично значима ($p < 0,01$);

3) * – різниця порівняно з пацієнтами із субклінічним гіпотиреозом та тиреотоксикозом середнього ступеня статистично значима ($p < 0,05$);

4) ** – різниця порівняно з пацієнтами із субклінічним гіпотиреозом статистично значима ($p < 0,01$);

5) ^ – різниця порівняно з пацієнтами із маніфестним декомпенсованим гіпотиреозом ($5 < \text{ТТГ} < 20$ мкМЕ/мл) статистично значима ($p < 0,05$);

6) ^^ – різниця порівняно з пацієнтами із маніфестним декомпенсованим гіпотиреозом ($5 < \text{ТТГ} < 20$ мкМЕ/мл) статистично значима ($p < 0,05$).

зи, підтверджує дані фібрларингоскопічного огляду. Тяжкі й декомпенсовані форми гормональної дисфункції ЩЗ характеризуються більш вираженим порушенням змикання голосових складок, ніж при легких формах. Дослідження основних показників спектрального аналізу фонемі "і" в групі пацієнтів із тяжкими формами гіпотиреозу і тиреотоксикозу фіксує нормалізацію процесів звукоутворення при досягненні еутиреоїдного стану. Суб'єктивне поліпшення голосу, яке з'являється в процесі лікування, підтверджується при проведенні спектрального аналізу голосу: фіксується покращення характеристик основного тону гортані, динамічного діапазону, обертоного складу першої форманти, співвідношення гармоніка/шум. Метод настільки тонкий, що дозволяє зафіксувати зміни голосу, зумовлені станом гормонального фону до початку клінічних проявів (табл. 2).

ВИСНОВКИ 1. Порушення голосу, які спостерігають при гормональних дисфункціях щитоподібної залози, мають функціональну природу. Серед функціональних розладів у всіх групах досліджуваних найчастіше зустрічається функціональна гіпотонусна дисфонія.

2. Органічні захворювання щитоподібної залози, що призводять до порушення гормонального гомеостазу, супроводжуються зміною тону м'язів голосо-

вого апарату. При досягненні еутиреоїдного стану спостерігають нормалізацію параметрів розмовного голосу.

3. Комп'ютерні системи аналізу голосу дозволяють фіксувати, аналізувати і документувати параметри голосу обстежуваних пацієнтів, виробити ряд об'єктивних досліджень і можуть бути використані для діагностики порушень голосу при захворюваннях щитоподібної залози і контролі за відновними процесами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Василенко Ю. С. Эндокринные нарушения голоса / Ю. С. Василенко // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1997. – № 3(11). – С. 13–15.
2. Carding P. N. The effectiveness of voice therapy for patients with nonorganic dysphonia / P. N. Carding // Clin. Otolaryngolog. London. – 1998. – Vol. 23, № 4. – P. 310–318.
3. Клиника, диагностика и особенности реабилитации голосового аппарата при дисфункции щитовидной железы / Н. Э. Бойкова, О. С. Орлова, И. А. Залешанская, Э. И. Ефремова // Вестн. оториноларингол. – 2000. – № 5. – С. 61–63.
4. Василенко Ю. С. Применение видеоларингоскопии и видеоларингостробоскопии в фониатрической практике / Ю. С. Василенко, Г. Ф. Иванченко // Вестн. оториноларингол. – 1991. – № 3. – С. 38–41.
5. Горшкова И. А. Оценка речевого голоса методом определения "профиля" речевого голоса / И. А. Горшкова // Российская оториноларингология. – 2002. – № 1. – С. 27–28.

Отримано 03.02.14

ПЛАНІМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ КОРОНКИ МАЛИХ КУТНІХ ЗУБІВ У НОРМИ

ПЛАНІМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ КОРОНКИ МАЛИХ КУТНІХ ЗУБІВ У НОРМИ – Досліджено морфометричні параметри малих кутніх зубів людини, а саме, визначено площу додаткових горбиків (стилів) при різних одонтологічних варіантах малих кутніх зубів верхньої та нижньої щелеп. Вивчення одонтологічних утворів коронки дало можливість провести морфометричну ідентифікацію зазначених анатомічних утворів коронки верхніх та нижніх малих кутніх зубів, виділити крайні індивідуальні типи за морфометричними параметрами. Площа додаткових горбиків (стилів) при різних одонтологічних варіантах малих кутніх зубів верхньої та нижньої щелеп є варіабельною.

ПЛАНІМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОРОНКИ МАЛЫХ КОРЕННЫХ ЗУБОВ В НОРМЕ – Исследованы морфометрические параметры малых коренных зубов человека, а именно определена площадь дополнительных бугорков (стилей) при различных одонтологических вариантах малых коренных зубов верхней и нижней челюстей. Изучение одонтологических образований коронки позволило осуществить морфометрическую идентификацию указанных анатомических образований коронки верхних и нижних малых коренных зубов и за морфометрическими параметрами выделить крайние индивидуальные типы. Площадь дополнительных бугорков (стилей) при различных одонтологических вариантах малых коренных зубов верхней и нижней челюстей значительно варьирует.

PLANIMETRIC PARAMETERS OF THE CROWN PREMOLARS IN NORM – Morphometric parameters of small rectangular teeth of man, namely the area defined more humps (styles) for different variants of odontology small rectangular teeth of upper and lower jaws were studied. Study odontological formations crown enabled the morphological identification of these anatomical structures crowns of upper and lower molar teeth of small highlight extreme individual morphological types for metric parameters. Additional area humps (styles) for different variants of odontology small rectangular teeth of the upper and lower jaws is variable.

Ключові слова: малі кутні зуби, коронка зуба, морфометрія, індивідуальні типи.

Ключевые слова: малые коренные зубы, коронка зуба, морфометрия, индивидуальные типы.

Key words: premolars, the crown of the tooth, morphometria, individual types.

ВСТУП Одонтологічний малюнок коронок малих кутніх зубів, як свідчать дані матеріалів деяких авторів, є різноманітним [5]. Це пов'язано з тим, що в малих кутніх зубах нижньої щелепи борозни і ямки менш виражені, порівняно з аналогічною групою зубів верхньої щелепи, та внаслідок фізіологічної стертості мають невизначений малюнок.

У малих кутніх зубах верхньої щелепи, згідно з даними J. Hunter, процеси редукції горбиків і ямок, особливо в перших зубах даної анатомічної групи, характеризуються більш інтенсивним перебігом [6].

Зазначено складність будови та різноманітність одонтологічного малюнка малих кутніх зубів, зумовлює існування різних класифікацій [3, 4]. Враховуючи наведене, метою роботи стало визначення планіметричних параметрів малих кутніх зубів людини при різних одонтологічних варіантах.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Морфометрично і планіметрично в кожному випадку у верхніх і нижніх малих кутніх зубах вимірювали довжину борозен, що відокремлюють горбики один від одного, і глибину з'єднувальних їх ямок. Крім того, у кожному випадку за морфометричною тест-системою Г. Г. Автанділова [2] визначали площу основних горбиків (ео-, епі-, ендодіаконусів) і додаткових горбиків (стилів). Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Для досягнення поставленої мети проведено вивчення виступальних та поглиблених анатомічних утворів жувальної поверхні малих кутніх зубів верхньої та нижньої щелеп. Простежено поєднання окремих горбиків коронки гребенями, які помітні лише на нестертих верхніх малих кутніх зубів. Залежно від наявності гребенів малі кутні зуби нижньої і верхньої щелеп поза залежністю від кількості горбиків розподілили на малі кутні зуби з одонтологічним плюсом (+)- та ігрек (Y)-малюнками. Центральний гребінь епікрита з'єднує ео- і епіконуси, при цьому утворюється плюсом (+)-малюнок, а дистальний гребінь тригона з'єднує діаконус або дистостиль і епіконус з утворенням ігрек (Y)-малюнка.

За морфометричною тест-системою Г. Г. Автанділова [1] визначали площу основних горбиків (ео-, епі-, ендодіаконусів) і додаткових горбиків (стилів) (графік 1).

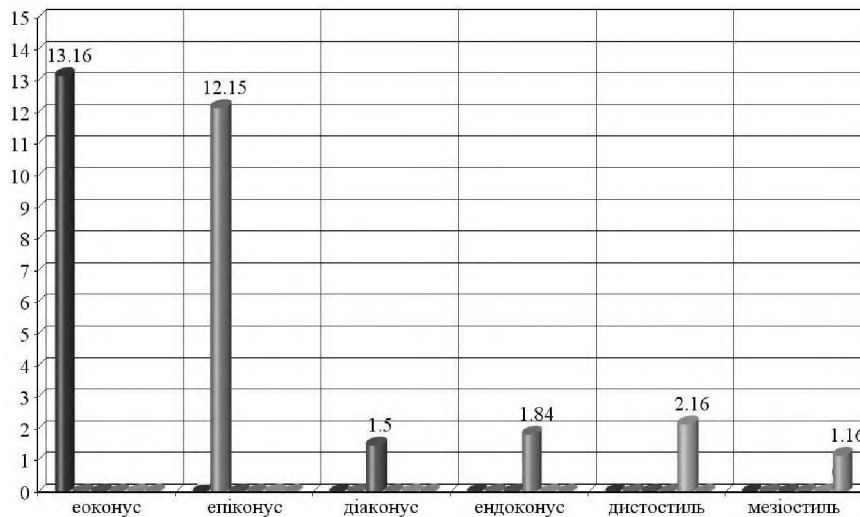
Встановлено, що середня площа еоконуса при Y-4-малюнку складає $(13,16 \pm 0,10)$ мм², разом з тим, як середня площа епіконуса при Y-4-малюнку дорівнює $(12,15 \pm 0,11)$ мм². Середня площа третього горбика тригона (діаконуса) при Y-4-малюнку займає найменшу площу $(1,50 \pm 0,11)$ мм², а середня площа ендоконуса при Y-4-малюнку, що складає ланку талона, приблизно дорівнює діаконусу $(1,84 \pm 0,09)$ мм². Поряд з основними горбиками при γ-малюнку добре виражена площа додаткових горбиків – мезіостилу складала $(1,16 \pm 0,14)$ мм². Площа дистостилу дорівнювала $(2,16 \pm 0,12)$ мм².

Отже, найбільш диференційований і архаїчний Y-4-малюнок малих кутніх зубів нижньої щелепи має всі горбики, властиві для великих кутніх зубів, а також додаткові горбики (стилі), які відокремлюються від основної маси головних горбиків додатковими борознами.

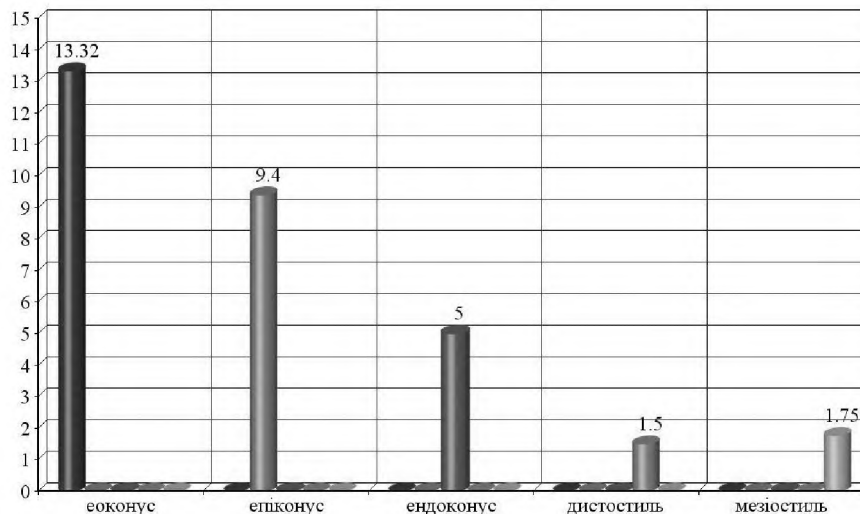
Площі горбиків (стилів) малих кутніх зубів нижньої щелепи з використанням тест-системи Г. Г. Автанділова представлено на графіку 2.

Встановлено, що середня площа еоконуса при Y-3-малюнку складає $(13,32 \pm 0,18)$ мм², середня площа епіконуса при Y-3-малюнку дорівнює $(9,40 \pm 0,15)$ мм² і середня площа ендоконуса при Y-3-малюнку складає $(5,00 \pm 0,20)$ мм². Площі останніх двох горбиків приблизно в два рази менші, порівняно з їх величиною при Y-4-малюнку, а діаконус взагалі відсутній.

Результати вивчення площі горбиків свідчать, що середня площа еоконуса дорівнює $(11,45 \pm 0,24)$ мм²



Графік 1. Площа горбиків малого кутнього зуба з одонтологічним Y-4-малюнком нижньої щелепи (по осі абсцис вказано назви горбиків; по осі ординат – площу в мм²).



Графік 2. Площа горбиків малого кутнього зуба з одонтологічним Y-3-малюнком нижньої щелепи (по осі абсцис вказано назви горбиків; по осі ординат – площу в мм²).

(з них діаконус – $(0,75 \pm 0,12)$ мм²), середня площа епіконуса складає $(12,0 \pm 0,18)$ мм² (з них на частку ендостилію припадає $(2,33 \pm 0,16)$ мм²). Середня площа мезіостилію становить $(4,50 \pm 0,17)$ мм², а середня площа дистостилію дорівнює $(1,41 \pm 0,12)$ мм² (графік 3).

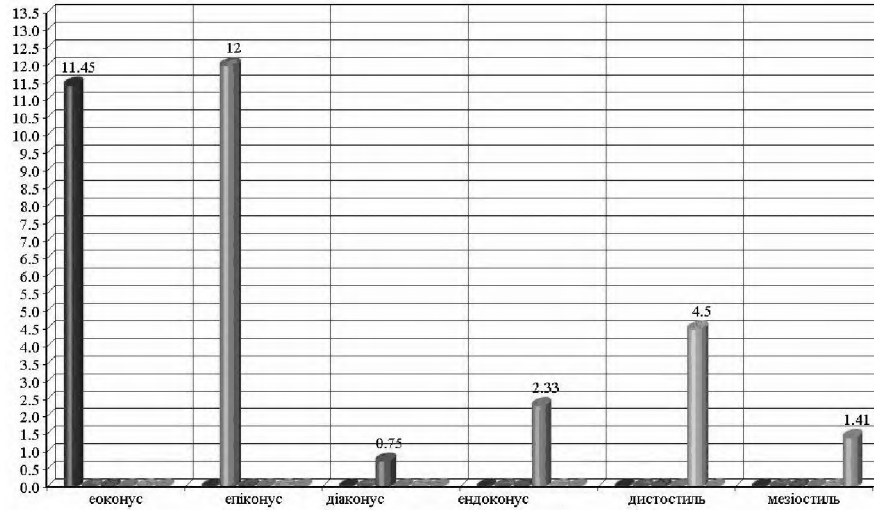
Серед одонтологічного типу малюнків жувальної поверхні Y-малюнок мали 4-, 3- та 2-горбикові зуби. Обговорюючи морфометричні площі утворів цих зубів, виявлено, що площа еоконусів в 4-, 3-горбикових зубах була майже однаковою та дещо більшою в малих кутніх зубах нижньої щелепи з одонтологічним Y-2-малюнком. Площа епіконуса одонтологічних Y-4-зубів майже однакова з площею Y-2-малюнком зубів та перевищувала площу зубів Y-3-малюнка на 29,2 %. Площа діаконуса в зубах з Y-2-малюнком мінімальна, а в зубах з Y-3-малюнком вона не визначалась. В останніх зубах площа ендоконуса перевищувала площу Y-2-малюнка вдвічі, а Y-4-малюнок – в 2,7 раза. Площа мезіостилію жувальної поверхні одонтологічного типу γ-малюнка була майже однаковою.

Поряд з головними горбиками з'являються додаткові горбики – дистостиль і мезіостиль. Середня площа мезіостилію дорівнює $(1,75 \pm 0,19)$ мм², а середня площа дистостилію – $(1,50 \pm 0,12)$ мм².

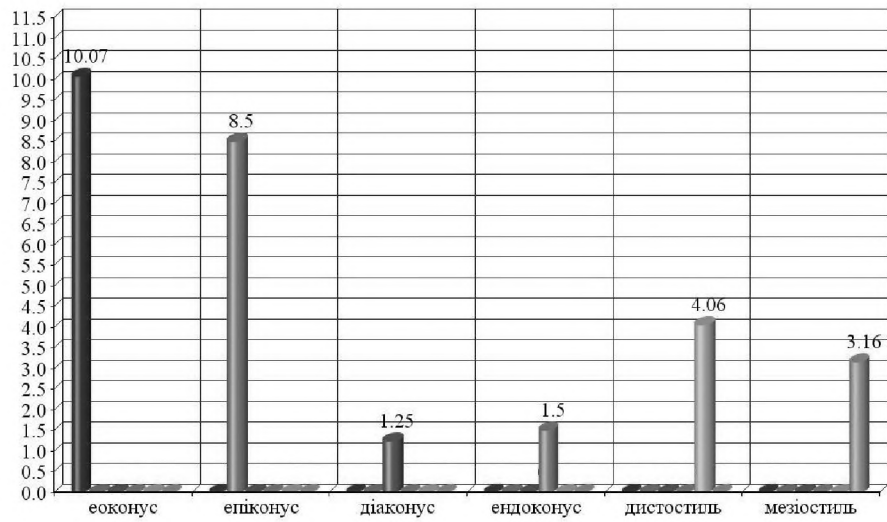
Середню площу при +4-малюнку еоконуса представлено на графіку 4, що складає $(10,07 \pm 0,24)$ мм², середня площа епіконуса дорівнює $(8,50 \pm 0,21)$ мм², середня площа діаконуса – $(1,25 \pm 0,03)$ мм², середня площа ендоконуса – $(1,50 \pm 0,03)$ мм². При цьому середня площа додаткових горбиків дистостилію складає $(4,06 \pm 0,10)$ мм², а мезіостилію – $(3,16 \pm 0,06)$ мм².

Проведено вимір площі горбиків (графік 5). Так, середня площа еоконуса при +3-малюнку складає $(11,5 \pm 0,24)$ мм², середня площа епіконуса дорівнює $(6,25 \pm 0,15)$ мм², середня площа ендоконуса – $(3,30 \pm 0,06)$ мм². Проведено вимір площі стилів. Встановлено, що площа мезіостилію складає $(1,75 \pm 0,04)$ мм², а дистостилію – $(2,15 \pm 0,06)$ мм².

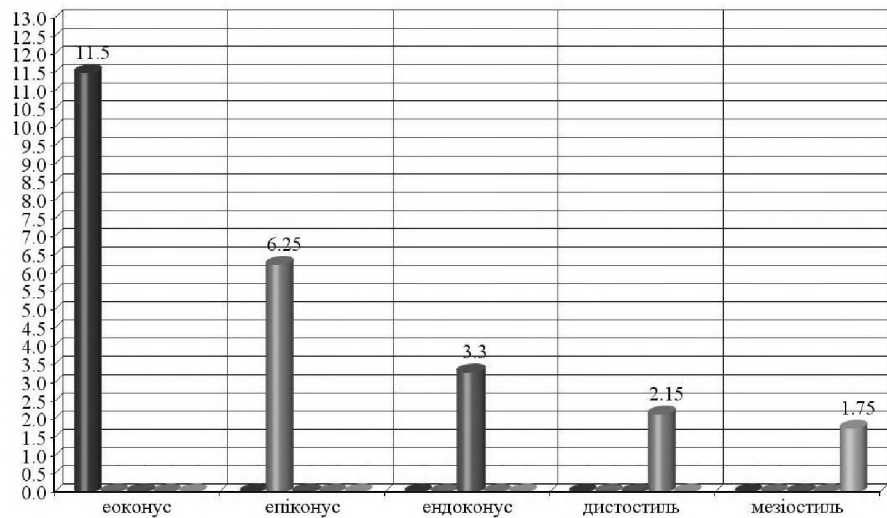
Результати вимірювання площі горбиків верхніх малих кутніх зубів з + 2-малюнком, представлені на



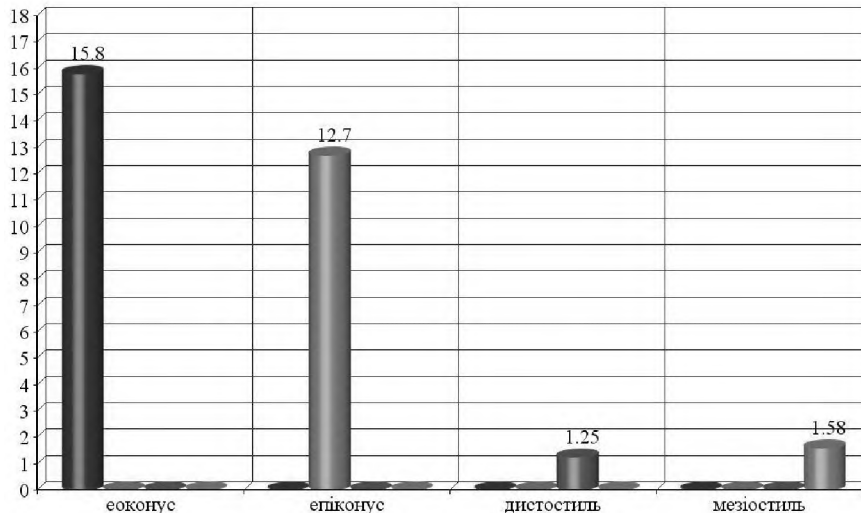
Графік 3. Площа горбиків малого кутнього зуба з одонтологічним Y-2-малюнком нижньої щелепи (по осі абсцис вказано назви горбиків; по осі ординат – площу в мм²).



Графік 4. Площа горбиків малого кутнього зуба з одонтологічним +4-малюнком нижньої щелепи (по осі абсцис вказано назви горбиків; по осі ординат – площу в мм²).



Графік 5. Площа горбиків малого кутнього зуба з одонтологічним +3-малюнком нижньої щелепи (по осі абсцис вказано назви горбиків; по осі ординат – площу в мм²).



Графік 6. Площа горбиків малого кутнього зуба з одонтологічним +2-малюнком верхньої щелепи (по осі абсцис вказано назви горбиків; по осі ординат – площу в мм²).

графіку 6, показують, що середня площа еоконуса складає при + 2-малюнку ($15,80 \pm 0,41$) мм², тоді як середня площа епиконуса дорівнює ($12,70 \pm 0,30$) мм², середня площа дистостилю – ($1,25 \pm 0,03$) мм², а середня площа мезіостилю – ($1,58 \pm 0,04$) мм².

ВИСНОВКИ На основі отриманих результатів можна стверджувати, що площа додаткових горбиків (стилів) при різних одонтологічних варіантах малих кутніх зубів верхньої та нижньої щелеп значно варіює. Результати проведених планіметричних досліджень щодо виступальних анатомічних утворів жувальної поверхні малих кутніх зубів свідчать про їх різні одонтологічні орієнтири та варіанти, що забезпечуються морфогенетичними полями. З практичної точки зору, одонтологічні варіанти із малюнками +4, +3 та Y-4, Y-3 даної анатомічної групи зубів можна характеризувати як карієс за рахунок локалізації процесу в α -ямці та становити групу ризику ураження карієсом.

Перспективи подальших досліджень Подальші наукові дослідження доцільно спрямувати на вивчення гістологічних та ультраструктурних особливостей нижніх та верхніх малих кутніх зубів у нормі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Автандилов Г. Г. – М. : Медицина, 1990. – 178 с.
2. Гайворонский И. В. Анатомия зубов человека / И. В. Гайворонский, Т. Б. Петрова. – СПб, ЭЛБИ-СПб. 2005. – 56 с.
3. Горбунова И. Л. Клиническая анатомия зубов / Горбунова И. Л. – М. : Медкнига, 2006 – 175 с.
4. Дмитренко С. В. Анатомия зубов человека / Дмитренко С. В., Краюшкин А. И., Сапин М. Р. – М. : Медицинская книга; Н.Новгород : Изд-во НГМА, 2000. – 196 с.
5. Зубов А. А. Некоторые особенности морфологии жевательной поверхности коронки первого верхнего премоляра у людей, резистентных к кариесу / А. А. Зубов, Л. Т. Шевченко // Стоматология. – 1981. – Т. 60, № 2. – С. 78–79.
6. Hunter W. S. Toos size and approximal decay in human teeth / W. S. Hunter // Arch. Oral Biol. – 1967. – Vol. 12, № 2. – P. 15–16.

Отримано 31.01.14

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ СА 19-9, РЕА ТА ТПА У ХВОРИХ НА РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ СА 19-9, РЕА ТА ТПА У ХВОРИХ НА РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ – Проведено оцінку діагностичної цінності визначення пухлинних маркерів (СА 19-9, РЕА, ТПА) у сироватці крові 96 пацієнтів (17 хворих на рак підшлункової залози, 44 – рак інших локалізацій, 35 – запальні захворювання підшлункової залози). Дано оцінку діагностичній спроможності кожного з маркерів та поєднаному їх застосуванню в діагностиці й диференційній діагностиці раку підшлункової залози. СА 19-9 можна назвати маркером раку підшлункової залози, РЕА та ТПА з їх чіткою кореляцією до поширення процесу – універсальними пухлинними маркерами. Інформативність поєданого визначення СА 19-9, РЕА, ТПА склала 82,2 %, специфічність – 89,7 %, чутливість – 95 %.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СА 19-9, РЕА И ТПА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – Проведена оценка диагностической эффективности определения опухолевых маркеров (СА 19-9, РЕА, ТПА) в сыворотке крови 96 пациентов (17 больных раком поджелудочной железы, 44 – раком других локализаций, 35 – воспалительными заболеваниями поджелудочной железы). Дана оценка диагностической способности каждого из маркеров и сочетанного их применения в диагностике и дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы. СА 19-9 можно назвать маркером рака поджелудочной железы, РЕА и ТПА с их четкой корреляцией к распространенности процесса – универсальными опухолевыми маркерами. Информативность сочетанного определения СА 19-9, РЕА, ТПА составила 82,2 %, специфичность – 89,7 %, чувствительность – 95 %.

DIAGNOSTIC VALUE OF THE DETERMINATION OF CA 19-9, CEA AND TPA IN PATIENTS WITH PANCREATIC CANCER – An assessment of the diagnostic efficiency of determination of tumor markers (CA 19-9, CEA, TPA) in the serum of 96 patients (17 patients with pancreatic cancer, 44 – the cancer at other sites, 35 – an inflammatory disease of the pancreas). The estimation of the diagnostic capability each of the markers and their combined use in the diagnosis and differential diagnosis of pancreatic cancer. CA 19-9 can be called a marker for pancreatic cancer, CEA and TPA with their correlation to the process dissemination – the universal tumor markers. Informativeness of combined determination of CA 19-9, CEA, TPA amounted 82.2 %, specificity – 89.7 %; sensitivity – 95 %.

Ключові слова: рак підшлункової залози, РЕА, СА 19-9, ТПА.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, РЕА, СА 19-9, ТПА.

Key words: pancreatic cancer, CEA, CA 19-9, TPA.

ВСТУП Відсутність патогномічних симптомів раку підшлункової залози (РПЗ) та складність диференційної діагностики призводять до того, що виявлення хворих на РПЗ досить низьке і складає 10–15 % випадків, коли можливе радикальне лікування [1, 2]. Більшість пацієнтів лікується у III–IV стадіях захворювання, що не забезпечує достатнього радикалізму. Максимальні розміри пухлини, при яких можливе радикальне лікування, не більше 3–4 см [1, 3]. Однак пухлини таких розмірів перебігають зазвичай безсимптомно і, як правило, діагностуються при ціленаправленому дослідженні (УЗД, КТ, рентгенологічні та ряд інструментальних методів діагностики). Тому перспек-

тивним напрямком для покращення діагностики РПЗ вважають впровадження нових методів діагностики та специфічних скринінг-тестів для визначення “групи ризику” хворих, яким показано ціленаправлене комплексне обстеження.

На думку ряду авторів, інформативних дешевих лабораторних методів діагностики РПЗ на даний час немає [4, 5]. Перспективними є радіоімунологічний (РІА) та імунорадіометричний (ІРМА) методи діагностики. У даній роботі наведено результати ІРМА карбогідратного антигену (СА 19-9), тканинного поліпептидного антигену (ТПА) та РІА раково-ембріонального антигену (РЕА) в сироватці крові при пухлинних та непухлинних захворюваннях ПЗ [6–8].

Метою було дослідження діагностичної спроможності СА 19-9, РЕА та ТПА і їх поєданого застосування у хворих на РПЗ, перебіг яких ускладнився жовтяницею.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для визначення концентрації СА 19-9 використовували тест-набір фірми “CIS Biointernational” (Франція), ТПА – тест-набір фірми “A. B. Sangtec Medical” (Швеція), РЕА – тест-набір вироблений в Білорусії.

Радіометрію проб здійснювали за допомогою автоматичного гамма-лічильника “Гамма-12” у 96 пацієнтів, з них: 17 хворих на РПЗ, 44 – рак інших локалізацій, 35 – запальні захворювання ПЗ. В якості контролю взяли показники концентрації маркерів у сироватці крові 35 здорових осіб. Порогові значення СА 19-9 – 35 од./мл, РЕА – 7 мкг/л, ТПА – 68 од./л. Результати співставляли з даними клінічних, інструментально-лабораторних та морфологічних досліджень. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У хворих на РПЗ рівень СА 19-9 був значно вищим, ніж у пацієнтів з іншою патологією та осіб контрольної групи. При цьому локалізація пухлини в ПЗ не впливала на концентрацію антигену [9]. Однак підвищені рівні маркера можуть бути при панкреатиті, холангіті, інших запальних захворюваннях і злоякісних новоутвореннях. Враховуючи той факт, що РПЗ є відносно рідкісною патологією, навіть при 95 % чутливості й специфічності тесту на один виявлений випадок припадатиме 350 хибнопозитивних результатів [7]. Окрім того, за даними аналізу світової смертності від РПЗ, тільки половина пухлин розміром менше 2 см проявляється збільшенням рівня СА 19-9 [10].

За нашими даними, у 95 % хворих на РПЗ рівень СА 19-9 підвищений, інколи більше ніж в 10 разів порівняно з контрольними величинами. У 92 % випадків перевищував 120 од./мл. У більшості пацієнтів концентрація антигену склала від 174 до 620 од./мл. В одного пацієнта сягала 800 од./мл.

Рівні пухлинних маркерів представлено в таблиці. У групі осіб із запальними захворюваннями ПЗ (в ос-

Таблиця. Рівні пухлинних маркерів у хворих на РПЗ

Захворювання	Онкомаркер		
	СА 19-9 (од./мл)	РЕА (мкг/л)	ТПА (мкг/л)
РПЗ (n=17)	288,0±72,5 p<0,05	43,9±10,2 p<0,001	268,3±87,4 p<0,002
Запальні захворювання ПЗ (n=35)	22,8±3,8 p>0,05	6,4±1,7 p>0,1	58,7±3,2 p>0,1
Рак інших локалізацій (n=44)	29,2±2,9 p>0,05	250,0±29,2 p<0,001	401,6±102,2 p<0,001
Контрольна група (n=35)	18,2±2,3	3,8±2,6	48,2±11,8

новному хворі на панкреатит, холецистопанкреатит) концентрація СА 19-9 склала (22,8±3,8) од./мл. У 10,7 % пацієнтів із запальними захворюваннями ПЗ та у 25,2 % хворих з пухлинами іншої локалізації рівень антигену вище від показників порогової величини (35 од./мл). У хворих на рак інших локалізацій концентрація СА 19-9 була (29,2±2,9) од./мл.

Найвищу концентрацію РЕА в сироватці крові спостерігали у хворих на первинний та метастатичний рак печінки. При інших локалізаціях пухлинного процесу та непухлинних захворюваннях ПЗ концентрація РЕА нижча, однак у всіх випадках перевищувала дискримінаційний рівень (7 мкг/л). Високий рівень ТПА визначали у всіх хворих з пухлинною патологією, в тому числі у пацієнтів із РПЗ. Виняток склали хворі на рак жовчного міхура та позапечінкових жовчних проток, де концентрація не перевищувала рівень дискримінації (68,02 од./л).

Потрібно відмітити, що достовірне зростання концентрації у сироватці крові РЕА та ТПА в онкологічних хворих різної локалізації пухлини чітко корелюється з розповсюдженням процесу. Максимальні показники спостерігали у хворих з метастатичним ураженням печінки незалежно від первинної локалізації процесу.

Таким чином, наше дослідження показало доцільність поєданого використання СА 19-9, РЕА та ТПА при диференційній діагностиці РПЗ. Інформативність методу склала 82,2 %, специфічність – 89,7 %, чутливість – 95 %. Однак висока достовірність результатів дослідження зумовлена тим, що ми не визначали їх вміст у хворих з початковими формами РПЗ.

СА 19-9 можна назвати маркером РПЗ, РЕА та ТПА з їх чіткою кореляцією до поширення процесу – універсальними пухлинними маркерами. Використання комбінації РЕА-ТПА дозволяє з більшою ймовірністю запідозрити онкологічну природу захворювання (чутливість – 96,3 %, специфічність – 89,5 %, точність – 93,5 %), ніж при їх ізольованому застосуванні, оскільки ТПА не дає перехресної реакції з РЕА.

ВИСНОВОК З отриманих результатів впливає, що визначення в крові хворих на РПЗ пухлинних маркерів СА 19-9, РЕА та ТПА є оправданим (інформативність – 82,2 %, специфічність – 89,7 %, чутливість

– 95 %). Визначення вмісту в сироватці крові карбогідратного антигену СА 19-9 є достатньо інформативним тестом у діагностиці РПЗ незалежно від локалізації, однак при пухлинах менше 2 см тест не спрацює. Комбінація РЕА-ТПА дозволяє запідозрити онкологічну природу захворювання та оцінити поширення процесу. Хронологічний контроль маркерів може слугувати досить надійним орієнтиром після початку лікування (хірургічного, хімотерапевтичного, комбінованого) для оцінки його ефективності або діагностики рецидиву захворювання. Нешкідливість, простота, відсутність променевого навантаження на пацієнта регламентує їх широке застосування в діагностичному процесі РПЗ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Федоров В. Д. Руководство по хирургии поджелудочной железы / В. Д. Федоров, М. В. Данилов. – М. : Медицина, 2005.
2. Малярчук В. И. Билиопанкреатодуоденальный рак : монография / В. И. Малярчук, А. Е. Климов, Ю. Ф. Пауткин. – М. : Издательство РУДН, 2006. – 444 с.
3. Кубышкин В. А. Рак поджелудочной железы / В. А. Кубышкин, В. А. Вишневский. – М. : ИД Медпрактика – М, 2003. – 386 с.
4. Frelove R. Pancreatic Cancer: Diagnostic and Management / Robert Frelove Anne D.Walling // American Family Physician. – 2006, – Feb.1. – Vol.73, N3. – P. 485–492.
5. Зуева Е. Е. Опухолевые маркеры : рекомендации по применению в лечебно-диагностическом процессе / Е. Е. Зуева // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2008. – № 2. – С. 46–54.
6. Okusaka T. Serum Tumor Markers for Pancreatic Cancer: The Dawn of New Era? / T. Okusaka, T. Yamada, M. Maekawa JOP. J Pancreas (Online). – 2006. – Vol. 7(4). – P. 332–336.
7. New-onset Diabetes: A Potential Clue to the Early Diagnosis of Pancreatic Cancer / Pannala R., Basu A., Petersen G. M., Chari S. T. // The Lancet Oncology. January 2009. – Vol. 10 (1). – P. 88–95.
8. Кушлинский Н. Е. Молекулярные маркеры опухолей / Е. С. Герштейн, Л. К. Овчинникова, М. А. Дигаева / Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – № 8. – С. 199–208.
9. Hariharan D. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world / D. Hariharan, A. Saied, H. M. Kocher // HPB. – 2008. – Vol. 10(1). – P. 58–62.

Отримано 18.11.13

ДЕЯКІ ПРОБЛЕМИ КУСАНИХ РАН ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ

ДЕЯКІ ПРОБЛЕМИ КУСАНИХ РАН ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ – У роботі представлено результати обстежень кусаних ран дитячого населення, яким було надано допомогу за останні 3 роки в КУТОР “Обласна дитяча клінічна лікарня”. Понад 80 % пошкоджень припадає на теплий період року, починаючи з весни і закінчуючи осінню. В основному кусані рани діти отримують від знайомих собак і котів. Особливо страждають діти (хлопчики в 2 рази частіше) у віці від 7 до 13 років (63,6 %). Найчастіше уражаються кінцівки (кисть, передпліччя, голітка). Специфічну імунопрофілактику дітям надавали вчасно.

НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ КУСАНЫХ РАН ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ – В работе представлены результаты обследования кусаных ран детского населения, которым была оказана помощь за последние 3 года в КУТОС “Областная детская клиническая больница”. Более 80 % поврежденных наблюдается в теплое время года, начиная с весны и кончая осенью. В основном кусаные раны получают дети от знакомых собак и кошек. Особенно страдают дети (мальчики в 2 раза чаще) в возрасте от 7 до 13 лет (63,6 %). Наиболее часто повреждаются конечности (кисть, предплечье, голень). Специфическая иммунопрофилактика детям осуществлялась своевременно.

SOME PROBLEMS OF THE BITING WOUNDS OF CHILD POPULATION – The paper presents the results of a survey of biting wounds of the child population who beat assist for last 3 years in the regional children’s hospital. More than 80 % damage observing on warm season starting in spring and ending in the fall. Basically biting wound children receive from known dogs and cats. Particularly affecting children (boys are twice as likely) aged 7 to 13 years (63.6 %). Frequently injured body parts – limbs (palm, forearm, shin). Children’s specific immunoprophylaxis carried out timely.

Ключові слова: кусані рани, дитяче населення, собаки.

Ключевые слова: кусаные раны, детское население, собаки.

Key word: biting wound, child population, dogs.

ВСТУП Сказ – одне з найнебезпечніших захворювань. Особливістю його є те, що від цієї недуги немає лікування, перебіг захворювання завжди закінчується летально [1, 6].

Наша область (згідно з даними санепідемстанції) займає одне з перших місць в Україні щодо кількості зареєстрованих випадків сказу серед тварин (Кременецький, Тернопільський, Бучацький, Шумський, Бережанський тощо райони) [1–3]. Головним джерелом та переносниками сказу є лисиці (49,2 %), собаки (21,3 %), гризуни [4, 9].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ З метою вивчення закономірностей кусаних ран проведено обстеження дитячого населення області за останні 3 роки, яким було надано допомогу в КУТОР “Обласна дитяча клінічна лікарня”.

За останні роки спостерігається стійка тенденція до постійного збільшення кількості дітей, які звертаються за медичною допомогою у нашу клініку з укусами тварин і відповідно проведення профілактичних щеплень [2, 6]. У 2009 році за медичною допомогою звернулася 141 дитина, у 2010–2012 рр. відповідно 176 – 222 – 288 дітей.

Кількість бродячих собак у селах та містах значно зросла. Особливо це актуально навесні, осінню, коли тварини стають значно активнішими [1, 4]. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Спостерігається чітка сезонна залежність кількості кусаних ран – значне їх зростання у березні (2010 р.), квітні (2012 р.) майже у 2 рази і протягом літнього періоду – великі канікули (табл. 1).

Таблиця 1. Сезонна залежність кусаних ран (за матеріалами Обласного дитячого травм пункту)

Місяць	Кількість хворих (роки)		Відсоток (роки)	
	2010	2012	2010	2012
Січень	6	19	3,4	6,6
Лютий	3	16	1,7	5,6
Березень	20	15	11.3	5,2
Квітень	24	34	13.6	11.8
Травень	22	35	12.5	12.2
Червень	24	34	13.6	11.8
Липень	27	35	15.3	12.8
Серпень	22	23	12.5	8.0
Вересень	1	27	1,0	9.4
Жовтень	10	13	6,0	4,5
Листопад	7	29	4,0	10.1
Грудень	10	11	6,0	3,8

Понад 80 % пошкоджень припадає на теплий період року, починаючи з весни і закінчуючи осінню. Значний спад травматизму припадає на початок навчального року – вересень, що зумовлено значним зменшенням часу неконтрольованого дозвілля [5, 8]. Дуже рідко пошкодження мають місце у школі, дитячих, спортивних та інших навчальних закладах.

Надлишок вільного часу, недостатній контроль дорослих, неконтрольоване дозвілля, допитливість, відсутність життєвого досвіду, самоконтролю є одними з головних чинників даного травматизму. Понад 80 % пошкоджень діти зазнають у побутових умовах.

Особливо страждають діти (хлопчики в 2 рази частіше) у віці від 7 до 13 років (63,6 %). Менше травмуються діти до 6 років (18,8 %), що зумовлено організованим дозвіллям (дитячі дошкільні заклади) з обмеженим контактом із тваринами, а також більшою опікою батьків. Найменше кусаних ран отримують старші діти (17,6 %) – життєвий досвід, дотримання правил поведінки з домашніми улюбленицями та іншими тваринами – є головними запобіжними заходами.

Кусані рани від собак (77,1 %) діти отримують при їзді на велосипеді, ковзанах, лижах, санчатах, при різких рухах (біг, стрибки тощо), які провокують захисні реакції у тварин. Фактично кожний укус, отриманий дитиною, був спровокований (табл. 2).

Таблиця 2. Кусані рани, нанесені тваринами, у 2012 р. (за матеріалами Обласного дитячого травмпункту)

Тварина	Кількість	Відсоток
Собака	222	77.1
Знайома	98	34,0
Домашня	85	29,5
Бродяча	39	13,5
Кіт	42	14,6
Знайомий	33	11,5
Бродячий	9	3,1
Хом'як	16	5,6
Кріль	2	1,0
Миша	2	1,0
Мавпа	1	0,3
Свиня	1	0,3
Кріт	1	0,3
Черепаша	1	0,3

В основному рани наносять домашні та чужі собаки (34,0%) – діти намагаються погладити песика, дати пряник або поправити собачу мисочку, коли той їсть.

Бродячі собаки кусають досить часто (13,5%). Вони є головною загрозою, за ними не можливо встановити ветспостереження, вони не щеплені проти сказу.

Менше кусаних ран діти зазнають від котів (14,6%). Як правило, це домашні улюбленці (11,5%) й рідко невідомі кішки. Кусані рани, нанесені котами, такі ж небезпечні як і від інших тварин.

Спостерігається тенденція до збільшення травм, нанесених хом'яками. Якщо за минулі роки кількість таких ран не перевищувала 2%, то у 2012 році – 5,6%. Ці гризуни доступні дітям у зоомагазинах. Поодинокі випадки ран, нанесених кролями, мишами-полівками (1,0%), мавпами, кротоми, черепахами (зоопарк), домашніми свинями.

Найчастіше уражаються кінцівки (кисть, передпліччя, гомілка). Рідше зазнають пошкодження голова, тулуб. Особливо небезпечні травми нанесені влітку, коли на дитині мало одягу. Взимку чобітки, валянки, куртки, товстий одяг захищають дитину від пошкодження. Небезпечні рани на пальцях кінцівок, голові, шиї – захворювання виникає та прогресує дуже швидко. Кусані рани голови, носа, губ, вух характерні для дітей віком до 6 років.

Головним заходом проти цієї недуги є тільки профілактичні щеплення, які розробив Луї Пастер у 1885 році [3, 7]. Специфічну імунопрофілактику надавали у нашому закладі в основному дитячому населенню

міста Тернополя та Тернопільського району, а також з інших районів області (10,8%).

Кусані рани (садно, ослинення) негайно промивали мильним розчином, антисептиками і проводили хірургічну обробку ран згідно з інструкцією.

Відразу за медичною допомогою звернулося 67,0% дітей, на другий день з моменту укусу – 19,0%, після 10 днів – 2,8%.

Слід пам'ятати, що збудник сказу є у слині та мозку хворої тварини. У хворих на сказ тварин різко змінюється поведінка – вони стають або надто лагідними або агресивними, не бояться людей, постійно ковтають повітря, спостерігається надмірне слиновиділення, блювання, параліч мускулатури тощо [2, 4].

Тварину, яка покусала дитину, слід ізолювати (у жодному випадку не вбивати!) окремо від інших тварин і протягом 10 днів ветлікар повинен спостерігати за станом її здоров'я.

ВИСНОВКИ 1. Найбільше пошкоджень припадає на теплу пору року, які спровокували діти, переважно хлопчиками у віці від 7 до 13 років.

2. Головним джерелом кусаних ран у дітей є знайомі собаки і коти.

3. Профілактичні заходи такого травматизму є комплексними – контрольоване дозвілля дітей, профілактичні щеплення тварин, відлов бродячих собак, вчасна імунопрофілактика дітей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. gazeta1.com /.../ 7775_ternopilchchina-u-liderakh-zakilkistyu-vipadkiv-s... // Тернопільщина у лідерах за кількістю сказу. Номер один. – 24 березня 2013.
2. medviva.com/ skaz // Сказ – MedViva.com. – 2012.
3. t-weekly.org.ua / index.php? option=com_content // Для Тернопілля СКАЗ є актуальним як ніколи і його варто боятися. – 25 вересня 2013.
4. www.0352.com.ua > Новини > Суспільство // Останнім часом до медиків звертаються тернополяни, які потерпають через укуси домашніх улюбленців. – серпень. – 2013.
5. www.0352.com.ua /articl/333707 // На Тернопільщині зростає кількість тварин, заражених сказом, а грошей на вакцинацію немає // Новини Тернопілля. – вівторок 18 червня. – 2013.
6. www.guoz.te.ua /XML/ 230920134.thm // 28 вересня – Всесвітній день боротьби зі сказом. – 23 вересня. – 2013.
7. www.oblzes.zp.ua /comment.php?id=281 // Сказ. Заходи боротьби та профілактики. – 11 / 05 / 2011.
8. 20 minut.ua /Novynu Ternopolya/Zdorovya/ 176039. // Влітку діти травмуються вдвічі частіше / Новини Тернопілля – 20... 21 травня. – 2010.
9. 20 minut.ua /Novynu Ternopolya/podiy // Тернопілля відгодять від Європи через сказ. – 6 листопада. – 2012.

Отримано 21.01.14

УДК 616-097-02:616.314.18-002.4.] – 02:616.33-002.44.

©Н. В. Манащук

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

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПАРОДОНТА НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ КОЛІТИВ

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПАРОДОНТА НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ КОЛІТИВ – У статті наведено результати імунологічних обстежень при захворюваннях тканин пародонта у пацієнтів з хронічними колітами. Показано наявність порушень імунної системи в осіб з гінгівітом та пародонтитом на тлі хронічних колітів, а саме: зменшення рівня загальних Т-клітин, Т-хелперів і супресорів та збільшення сироваткових IgM, IgG.

ОСОБЕННОСТИ ИМУННОГО СТАТУСА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ КОЛИТОВ – В статье приведены результаты иммунологических обследований при заболеваниях тканей пародонта у больных с хроническими колитами. Показано наличие нарушений иммунной системы у пациентов с гингивитом и пародонтитом на фоне хронических колитов, а именно: уменьшение уровня общих Т-клеток, Т-хелперов и супрессоров и увеличение сывороточных IgM, IgG.

FEATURES OF IMMUNE STATUS OF PERIODONTAL DISEASES ON THE BACKGROUND OF CHRONIC COLITIS – The article presents an immunological tests results of periodontal tissue diseases in patients with chronic colitis. It is shown disorders of the immune system in patients with gingivitis and parodontitis on the background of chronic colitis, namely: reduction of total T cells, T - helper and suppressor and increased serum IgM, IgG.

Ключові слова: хронічні коліти, клітинний та гуморальний імунітет, пародонтит, гінгівіт.

Ключевые слова: хронический колит, клеточный и гуморальный иммунитет, пародонтит, гингивит.

Key words: chronic colitis, cellular and humoral immunity, parodontitis, gingivitis.

ВСТУП За останнє десятиліття у розвитку запальних та запально-дистрофічних захворювань пародонта велике значення надають розладам імунної системи та її здатності до адекватної відповіді на антигенну стимуляцію [1, 2, 4]. Поглиблено вивчають характер, глибину та спрямованість імунних порушень в організмі хворих з гінгівітом та пародонтитом на тлі супутніх патологій шлунково-кишкового тракту [3, 5, 6, 8]. Однак залишається поза увагою дана проблема у пацієнтів з хронічними колітами, у яких захворювання пародонта виявлено в 97,4 % обстежених [7, 9]. Виявлення особливостей порушень тієї чи іншої ланки імунної відповіді при різних клінічних проявах захворювань пародонта на тлі хронічних колітів становить великий практичний інтерес, тому що дає змогу розробити оптимальні підходи до диференційованої імунотерапії цих захворювань.

Виходячи з цього, метою дослідження стало вивчення особливостей клітинного та гуморального імунітету при захворюваннях пародонта у пацієнтів з хронічними колітами.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми обстежили 37 хворих із хронічними колітами з гастроентерологічних відділень лікарень м. Тернополя. Вік обстежуваних коливався від 29 до 64 років. Серед пацієнтів було 26 (70,3 %) жінок та 11 (29,7 %) чоловіків. Ці пацієнти склали основну групу. Групу контролю становили 28

осіб без загальносоматичної патології у віці від 31 до 62 років. Серед пацієнтів було 15 (53,6 %) жінок та 13 (46,4 %) чоловіків. Оскільки пацієнти основної групи перебували на стаціонарному лікуванні, діагноз захворювань кишечника поставив лікар-гастроентеролог.

Діагноз захворювань пародонта встановлювали на основі результатів анамнезу, клінічного обстеження та даних загальноприйнятих додаткових методів обстеження. Гігієнічний стан порожнини рота осіб визначали за гігієнічним індексом Федорова–Володкіної та індексом Гріна–Вермільйона. Пародонтальний статус оцінювали за пробою Шіллера–Писарева, папілярно-маргінально-альвеолярним індексом (РМА) та комплексним пародонтальним індексом (КПІ). При постановці діагнозу захворювань пародонта користувались класифікацією М. Ф. Данилевського [4].

Об'єм імунологічних досліджень включав визначення показників клітинного та гуморального імунітету. Т-клітинну ланку оцінювали за допомогою CD-маркерів (CD3+(загальні клітини), CD4+(хелпери), CD8+(супресори), CD16+(природні кілери)). В-клітинну ланку – за допомогою CD-маркера CD22+. Основні субпопуляції Т- і В-лімфоцитів визначали за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+ з використанням діагностичумів еритроцитарних для виявлення субпопуляції Т- і В-лімфоцитів людини.

Критерієм оцінки гуморальної ланки став рівень сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG), які визначали в сироватці крові за допомогою методу радіальної імунодифузії. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Після визначення пародонтологічного статусу пацієнтів основної групи поділили на дві підгрупи. Першу підгрупу склали пацієнти, у яких спостерігали патологію пародонта. Ця підгрупа налічувала 29 осіб, що склало 78,4 % від усіх обстежених. Другу підгрупу склали пацієнти з інтактним пародонтом у кількості 8 осіб, що відповідно склало 21,6 % всіх обстежених.

Аналіз результатів показників клітинного та гуморального імунітету в пацієнтів з хронічними колітами та інтактним пародонтом показав наявність у них імунологічних порушень. Так, відмітили достовірне зменшення рівня загальних Т-клітин (CD3+) на 14,6 % ($p < 0,05$) відносно показників у пацієнтів контрольної групи. Встановлено зниження абсолютної кількості Т-хелперів (CD4+) на 20,2 %, супресорів (CD8+) – на 28,6 % та природних кіллерів (CD16+) – на 18,1 % порівняно з такими показниками у пацієнтів без загальносоматичної патології.

У пацієнтів, які на тлі хронічних колітів мали ще й патологію пародонта при дослідженні клітинного іму-

нітету, спостерігали більш виражене зменшення загальних Т-клітин на 20,2 % ($p < 0,05$), порівняно із хворими з інтактним пародонтом, та на 31,9 % ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю. Достовірно зменшувалась відповідно і кількість субпопуляцій CD4+ на 12,3 % ($p < 0,05$), CD8+ на 16 % ($p < 0,05$) та природних кіллерів (CD16+) на 11 % ($p < 0,05$), порівняно із хворими з хронічними колітами та інтактним пародонтом, та відповідно Т-хелперів на 30,1 % ($p < 0,05$), Т-супресорів на 40 % ($p < 0,05$) та природних кілерів на 27,1 % ($p < 0,05$) порівняно з відповідними показниками у пацієнтів без загальносоматичної патології.

Стан гуморальної ланки характеризувався достовірним збільшенням рівня сироваткового IgM (у 1,3 раза, $p < 0,05$) відносно показників у пацієнтів контрольної групи. Збільшився і рівень IgG (у 1,1 раза) порівняно з групою контролю.

Гуморальний імунітет пацієнтів, які на тлі хронічних колітів мали ще і патологію пародонта, характеризувався збільшенням рівня сироваткового IgM у 1,6 раза ($p < 0,05$), порівняно із хворими з інтактним пародонтом, та відповідно у 2,2 раза, ($p < 0,05$) відносно контрольної групи. Відмічали достовірне збільшення рівня сироваткового IgG (у 1,2 раза, $p < 0,05$) як порівняно із хворими з інтактним пародонтом, так і порівняно з групою контролю. Крім того, рівень CD22+ ($18,8 \pm 0,4$) на тлі приєднання патології пародонта починав знову підніматися до показників у здорових людей.

У пацієнтів з хронічними колітами та захворюваннями пародонта спостерігаються зміни в імунному статусі. Це пов'язано, на нашу думку, з тим, що захворювання кишечника призводить до зниження неспецифічної резистентності організму, що, у свою чергу, сприяє негативному впливу на пародонт та слизову оболонку мікрофлори в порожнині рота, оскільки відомо, що втягнення в патологічний процес органів, які функціонально пов'язані з товстою кишкою, супроводжується порушенням їх діяльності [6–8].

ВИСНОВОК Отримані результати свідчать про те, що у пацієнтів із патологією пародонта на тлі хронічних колітів спостерігаються зміни в імунній системі, які вказують на необхідність та доцільність включення імунокорегуючих засобів у комплексне лікування гінгівіту та пародонтиту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вейсгейм Л. Д. Состояние вопроса о влиянии соматических заболеваний на клинику и лечение пародонтитов / Л. Д. Вейсгейм, Е. В. Люмкис // Новое в стоматологии. – № 6(122). – 2004. – С. 75–77.
2. Воложин А. И. Иммунологические нарушения в патогенезе хронического генерализованного пародонтита / А. И. Воложин, Г. В. Порядин, А. Н. Казимирский // Стоматология. – Москва, 2005. – № 3. – 4 с.
3. Горбачева Л. А. Общесоматические аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита / Л. А. Горбачева, А. И. Кирсанов, Л. Ю. Орехова // Стоматология. – 2001. – Т. 80, № 1. – С. 26–34.
4. Данилевський Н. Ф. Заболевания пародонта / Н. Ф. Данилевський, А. В. Борисенко. – Київ : Здоров'я, 2000. – 462 с.
5. Кирсанов А. Н. Механизмы взаимосвязи патологии внутренних органов и пародонта / А. Н. Кирсанов, Л. А. Горбачева // Пародонтология. – 1999. – № 1. – С. 36–39.
6. Кукурудза Н. І. Імунні порушення в розвитку та перебігу генералізованого пародонтиту та їх корекція амізоном / Н. І. Кукурудза // Галиц. лікар. вісн. – 2006. – Т. 13, № 3. – С. 41–44.
7. Півторак К. В. Імунний статус при загостренні неспецифічного виразкового коліту та хворобі Крона, залежність від наявності анемічного синдрому / К. В. Півторак // Біомедична та біосоціальна антропология. – 2008. – № 11. – С. 156–159.
8. Роль імунної системи у розвитку і перебігу генералізованого пародонтиту, а також перспективи застосування рослинних препаратів для корекції місцевого імунітету ротової порожнини / Н. О. Стасюк, В. І. Герелюк, Н. В. Нейко, Л. Ю. Плав'юк // Галиц. лікар. вісн. – 2005. – Т. 12, № 1, С. 90–91.
9. Ткачук Н. Н. Особенности лечения и терапия пародонтита у больных неспецифическим язвенным колитом : автореф. дисс. на соискание научн. степени канд. мед. наук : спец.14.01.22 "Стоматология" / Ткачук Н. Н. – К., 1984. – 23 с.

Отримано 10.02.14

УДК 616.31-084

©Т. М. Волосовець, О. М. Дорошенко, М. В. Дорошенко

Інститут Стоматології національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В РОБОТІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В РОБОТІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ – Основний курс передової сучасної медицини – профілактичний напрямок, розрахований на запобігання захворювань та збереження здоров'я суспільства. У даний час серед високого зростання рівня стоматологічних захворювань потрібно особливо виділити роль сімейного лікаря у їх профілактиці. Метою роботи стала підготовка сімейного лікаря, який має необхідний обсяг знань та навичок для надання профілактичної та лікувальної допомоги пацієнтам із стоматологічною патологією. Сімейний лікар може з успіхом проводити профілактичну роботу щодо виникнення стоматологічної патології. Він покликаний нести відповідальність за організаційне лікування членів сім'ї та брати безпосередню участь у виконанні його стоматологічної профілактичної ланки.

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РАБОТЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА – Основной курс передовой современной медицины – профилактическое направление, рассчитанный на предотвращение заболеваний и сохранения здоровья общества. Во время высокого уровня роста стоматологических заболеваний необходимо особо выделить роль семейного врача в их профилактике. Целью работы стала подготовка семейного врача, который имеет необходимый объем знаний и навыков для оказания профилактической и лечебной помощи больным со стоматологической патологией. Семейный врач может успешно проводить профилактическую работу по возникновению стоматологической патологии. Он призван нести ответственность за организованное лечение членов семьи и принимает непосредственное участие в выполнении его стоматологического профилактического звена.

PRIMARY PREVENTION OF DENTAL DISEASES IN FAMILY DOCTOR'S WORK – The main course of advanced modern medicine - preventive way intended to prevent disease and preserve health society. Nowadays high-rise in dental disease should highlight the role of the family doctor in their prevention. The purpose of the work is to prepare a family physician who has the necessary knowledge and skills to provide preventive and curative care to patients with dental disease. The family doctor can successfully carry out maintenance work on the occurrence of dental diseases. Family doctor is called to take responsibility for organizational members family treatment and be directly involved in the performance of its preventive dental units.

Ключові слова: сімейний лікар, стоматологія, профілактична та лікувальна допомога.

Ключевые слова: семейный врач, стоматология, профилактическая и лечебная помощь.

Key words: family physician, dental, preventive and curative care.

Основний курс передової сучасної медицини – профілактичний напрямок, розрахований на запобігання захворювань та збереження здоров'я суспільства [1, 2].

У даний час серед високого зростання рівня стоматологічних захворювань потрібно особливо виділити роль сімейного лікаря у їх профілактиці.

Під профілактикою стоматологічних захворювань розуміють систему заходів щодо попередження виникнення та розвитку стоматологічних захворювань

з метою збереження здоров'я людини [7]. Вона включає в себе державні, соціальні, медичні, гігієнічні та виховні заходи, направлені на антенатальну профілактику захворювань, формування та розвиток здорової дитини та підтримку здоров'я дорослої людини [3].

На сьогодні є дійові заходи, що значно знижують відхилення розвитку зубощелепної системи, попереджають видалення зубів внаслідок карієсу та його ускладнень, генералізованого пародонтиту.

Основною причиною, що є перешкодою для масового проведення профілактичної роботи, – недооцінка необхідності створення єдиної системи такої допомоги, яку будуть надавати людині ще до народження та в наступні періоди її життєдіяльності. Таку профілактичну роботу може з успіхом проводити сімейний лікар, покликаний вести медичне спостереження за членами сім'ї протягом їх життя [5].

У даному випадку мова йде про первинну профілактику – систему заходів, направлених на попередження стоматологічних захворювань шляхом ліквідації причин та умов їх виникнення, а також підвищення резистентності організму до дії несприятливих факторів навколишньої природи, виробничої та побутової сфери [7].

Успіх профілактичних заходів повною мірою залежить від уявлення про фактори ризику як ендогенного, так і екзогенного характеру. Вони можуть бути своєчасно виявлені сімейним лікарем, що дозволить попередити чи уповільнити розвиток стоматологічної патології [2].

Профілактика стоматологічних захворювань має починатися ще у період вагітності. Вона полягає в постійному динамічному спостереженні за станом здоров'я майбутньої матері, контролі за харчуванням та умовами життя, які можуть впливати на резистентність організму новонародженої дитини, у тому числі й на органи ротової порожнини. У зв'язку з тим, що зуби та щелепні кістки формуються в основному внутрішньоутробно, сімейний лікар має переконати вагітну жінку в необхідності санації ротової порожнини з метою ліквідації патологічного впливу на стан плода.

Для стоматологічної профілактики важливе значення має індивідуальний гігієнічний догляд за ротовою порожниною. Завдання сімейного лікаря – прищеплення пацієнтам санітарної культури, гігієнічних навичок та (разом з лікарем-стоматологом) підбір індивідуальних профілактичних заходів. Важливо переконати пацієнта, що гігієна порожнини рота є основним заходом профілактики стоматологічних захворювань [3]. Вагітній жінці потрібно знати про негативний вплив шкідливих звичок (куріння, вживання алкоголю, наркотиків) та безконтрольного прийому лікарських препаратів на організм дитини, особливо у першій половині вагітності. Для попередження вад щелепно-лицевої ділянки у дитини вагітна жінка має мати уявлення

про гігієну одягу, значення режиму руху та гімнастичних вправ.

У другій половині вагітності сімейний лікар має сформувати уявлення у майбутньої матері про значення грудного вигодовування для нормального розвитку дитини, в тому числі й щелепно-лицевої ділянки, провести бесіду про правильну організацію штучного харчування.

Майбутнім мамам потрібно знати про захворювання слизової оболонки порожнини рота у новонароджених, а також про необхідність спостереження у лікаря-стоматолога за дітьми, які народилися у матерів з патологічною вагітністю.

У зв'язку з тим, що формування та мінералізація зубів починається в ембріональному періоді розвитку дитини і продовжується після її народження, для розвитку та росту карієсорезистентних зубів необхідне раціональне харчування вагітних жінок та дітей.

Добова потреба вагітних жінок, за даними Ю. С. Чучмая, складає: 1,5 г кальцію; 2,5 г фосфору; 3 мг фтору; 2,5 мг вітаміну В₁; 5000–10000 МО вітаміну D₁. Протягом усієї вагітності жінка має споживати подвоєну кількість вітамінів. Особливо важливими є вітаміни А, В, С, Д і Е.

Потреба у цих препаратах значно збільшується в другій половині вагітності. Для антенатальної профілактики карієсу рекомендують проводити систематичну вітамінізацію жінок з 8-го місяця вагітності по 1500–2000 ОД ергокальційферолу по 1–2 краплі масляного розчину в день, приймати полівітаміни з мінералами. Оптимальна кількість вітамінів знаходиться в молоці та молочних продуктах, м'ясі, рибі, яйцях, маслі вершковому, олії, житньому хлібі, овочах та фруктах. Мікроелементи містяться в буряку, морській капусті, горіхах, морській рибі, м'ясі кроля.

У період вигодовування дитини потреба в цих продуктах збільшується. Недостатнє споживання вищеведених продуктів харчування у вагітних та годуючих матерів, а також надлишкове споживання жирів, вуглеводів та фосфатів, які утворюють з кальцієм нерозчинні сполуки, зменшує всмоктування кальцію в кишечнику та порушує оптимальне співвідношення кальцію і фосфору, таким чином несприятливо впливаючи на формування тканин зубів дитини. Оптимальне співвідношення кальцію і фосфору має бути 1:1,5 [7].

Несприятливий вплив на формування зубів дитини можуть викликати захворювання шлунково-кишкового тракту вагітної жінки, при яких недостатньо засвоюються продукти харчування навіть при раціональному і збалансованому їх вживанні. В таких випадках необхідна додаткова медикаментозна корекція.

Харчування дитини протягом першого року життя має велике значення в профілактиці стоматологічних захворювань [6]. Ідеальним є грудне вигодовування. Молоко матері містить в оптимальних кількостях та співвідношеннях білки, жири, вуглеводи, вітаміни, мінеральні речовини, гормони, мікроелементи, ферменти, імунні тіла та протимікробні фактори.

У жіночому молоці 90 % вуглеводів складає В-лактоза, що засвоюється в тонкій кишці, гідролізуючись на глюкозу та галактозу. Сучасні молочні суміші, за даними Л. О. Хоменко, містять 51–52 % рафінованих вуглеводів, які є карієсогенним фактором.

Співвідношення кальцію і фосфору в грудному молоці є оптимальним, забезпечуючи тим самим високий рівень всмоктування цих речовин у шлунково-кишковому тракту та запобігаючи розвитку рахіту, який, у свою чергу, призводить до формування зубощелепних аномалій та порушення процесів мінералізації емалі. Грудне молоко містить секреторні імуноглобуліни Ig A, Ig M, Ig G, які забезпечують протимікробний та противірусний захист шлунково-кишкового тракту. Крім того, Ig A та Ig G утворюють протистафілококові антитіла. Рівень лізоциму в грудному молоці у 300 разів вищий, ніж у коров'ячому. Крім того, грудне молоко містить білок лактоферон, який підтримує депо заліза в організмі дітей до 1 року. В жіночому молоці кількість антистафілококового фактора у 5 разів більше, ніж у коров'ячому, чим забезпечується профілактика гнійно-запальних процесів щелепно-лицевої ділянки.

Із збільшенням віку дитини потреба в солях кальцію, фосфору, вітамінах, білках та мікроелементах збільшується.

Кальцій і фосфор – це основні елементи для формування кісткової тканини та твердих тканин зуба. Причому в кожному віковому періоді співвідношення кальцію і фосфору різне й може регулюватися характером харчування. При грудному вигодовуванні до 1 року співвідношення цих елементів становить 1:2, при штучному – 1,5:1, у дітей 1–3 років – 1:1, 4-х і більше років – 1:1,2. Оптимальне співвідношення кальцію і фосфору в дорослих – 1:1,5.

Доведено, що білки стимулюють всмоктування кальцію. Недостатня кількість білків у харчуванні призводить до зниження всмоктування кальцію та різке порушення розвитку скелета та організму в цілому.

Для нормального процесу мінералізації зубів необхідні такі мікроелементи: магній, марганець, мідь, фтор, які знаходяться у рибі, м'ясі, чаї, продуктах рослинного походження. Фтор надходить у організм, в основному з питною водою.

Іжа дитини має бути збалансованою. Співвідношення у ній білків, жирів і вуглеводів складає 1:1:4. Доведено, що високий вміст білків сприяє кращому засвоєнню жирів і вуглеводів. При споживанні надмірної кількості вуглеводів засвоєння білків і жирів знижується і виникає карієсогенна ситуація [7]. Встановлено також, що вживання вуглеводів (солодощів) під час їжі дає менший приріст карієсу, ніж вживання малої кількості їх у проміжках між прийомами їжі. Взагалі вуглеводи рекомендують споживати у вигляді фруктів та овочів, що сприяє стимуляції секретії слинних залоз та підвищенню механічного очищення порожнини рота.

Сімейний лікар повинен переконати молоду матір в необхідності загартування дитини, пояснити роль і значення фізичних вправ для нормального гармонійного розвитку її організму. Особливу увагу потрібно звернути на усунення шкідливих звичок у дітей (смоктання пальців, довготривале використання соски, закусання щік, губ та ін.). Профілактична робота щодо попередження аномалій розвитку прикусу та інших стоматологічних захворювань з дітьми після 3-х років є суттєвою ланкою у роботі сімейного лікаря. У цей період існують реальні фактори ризику та стан функціональної готовності до виникнення різних аномалій.

Існує загроза порушення функції порожнини рота: жування, ковтання, дихання.

Велике значення для профілактики карієсу, гінгівіту, пародонтиту, щелепно-лицевих деформацій має повноцінне жування та ковтання їжі. "Лінь жування" формується в період тимчасового прикусу при постійному недовантаженні зубощелепної системи в процесі вживання їжі. Це може стати причиною недорозвитку щелепних кісток, коренів зубів та жувальних м'язів. Затримка переходу від інфантильного типу ковтання, що характерний для раннього дитячого віку, на соматичний (після 3-х років) може призвести до аномалій прикусу. В таких випадках дітям потрібно створити умови для тренування жувального апарату шляхом вживання грубої їжі, фруктів та овочів у сирому вигляді, забороняти довго затримувати їжу в роті, запивати їжу рідиною.

Порушення функції дихання (ротове дихання) часто є причиною формування неправильного прикусу, різко впливає на ріст та розвиток лицевого скелета. В таких випадках сімейний лікар має направити дитину на консультацію до оториноларинголога та чітко стежити за виконанням рекомендацій, наданих цим спеціалістом. Своєчасна допомога дітям з гіпертрофією мигдаликів, поліпами носа, викривленням носової перетинки дозволяє нормалізувати носове дихання та своєчасно попередити розвиток захворювань зубощелепної системи.

Однією з причин виникнення зубощелепних аномалій та захворювань тканин пародонта можуть бути аномальне прикріплення вуздечок губів і язика та зменшення глибини присінка порожнини рота. В таких випадках сімейний лікар має направити дитину до лікаря-стоматолога для оперативної корекції тканин присінка ротової порожнини та слідкувати за виконанням реабілітаційних методів лікування.

Виявлення вад прикусу та своєчасне направлення на лікування до стоматолога-ортодонта забезпечує профілактику різних форм гінгівіту та пародонтиту.

Однією з важливих ланок первинної профілактики зубощелепних захворювань є гігієнічне виховання населення. Сімейний лікар має вести санітарно-просвітницьку роботу в сім'ї, яка полягає в прищепленні знань про здоровий спосіб життя, причини розвитку стоматологічних захворювань та переконанні в необхідності проведення профілактичних заходів.

Крім того, він повинен навчити кожного члена сім'ї, починаючи з 2-річного віку, методам гігієни ротової порожнини рота та переконати неухильно їх виконувати. Особливу увагу слід приділяти гігієнічному вихованню дітей раннього віку, сформувати позитивне відношення до постійного якісного догляду за ротовою порожниною, вибору індивідуальних засобів гігієни та методів профілактики залежно від стоматологічного та соматичного стану [4]. З 2-річного віку дитину потрібно привчати до проведення гігієнічних навичок, починаючи з полоскання ротової порожнини водою із зубною щіткою, а потім з використанням зубних паст відповідно до віку. Необхідний контроль за чищенням зубів з боку батьків вранці та ввечері.

Особливої уваги в проведенні профілактичних заходів потребують діти у період формування пародонта та постійного прикусу (6–15 років).

Цей період розвитку дитини характеризується зростанням кількості зубів, уражених карієсом, та можливістю виникнення запальних процесів слизової оболонки ротової порожнини та тканин пародонта. Сімейний лікар має проводити виховання про необхідність лікування зубів, психологічну підготовку до проведення цих маніпуляцій, пояснити підлітку зв'язок патології зубощелепної системи з патологією внутрішніх органів та систем. У даному випадку він має активно співпрацювати з педіатрами, лікарями-стоматологами. Активною ланкою в допомозі сімейному лікарю мають стати батьки.

Якщо в процесі огляду дитини виявлено патологію з боку тканин пародонта, необхідно провести ретельне обстеження внутрішніх органів і систем з метою виявлення у них порушень, що можуть бути пов'язаними із захворюваннями тканин пародонта та взяти її на диспансерний облік.

Таким чином, високе розповсюдження стоматологічних захворювань, тісний зв'язок осередків інфекції ротової порожнини із загальною патологією організму викликають нагальну потребу в комплексній профілактиці цих захворювань. Стоматологічна профілактика залежить від уміння сімейного лікаря при співпраці зі стоматологом та іншими спеціалістами вірно оцінити соматичне та стоматологічне здоров'я людей, направити свої дії на його збереження та укріплення. Сімейний лікар покликаний нести відповідальність за організаційне лікування членів родини та брати безпосередню участь у виконанні його профілактичної ланки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Основи дидактики вищої школи на до- і післядипломному етапах навчання лікаря-стоматолога / О. О. Тимофеев, С. В. Вітковська, О. О. Тимофеев, С. В. Максимча. – Київ : Науковий світ, 2010. – 109 с.
2. Бабак О. Я. Сімейна медицина – потреба часу / О. Я. Бабак : матеріали II з'їзду лікарів загальної (сімейної) практики. – Харків, 2005. – С. 16–17.
3. Губачев Ю. М. Определение приоритетов компетенции врача общей практики и программа его обучения. Проблемы общеврачебной практики и семейной медицины в условиях реформы здравоохранения / Ю. М. Губачев. – СПб., 1994. – С. 24–27.
4. В. Ф. Куцевляк, К. В. Божко, В. В. Варакута [и др.] Роль семейного врача в профилактике стоматологических заболеваний / В. Ф. Куцевляк, К. В. Божко, В. В. Варакута [и др.] : материалы II з'їзду лікарів загальної (сімейної) практики. – Харків, 2005. – С. 165–166.
5. Роль семейного врача в профилактике стоматологической патологии и лечении женщин в период беременности / В. Ф. Куцевляк, И. Е. Велигоря, Л. Ю. Пушкарь [и др.] : материалы II з'їзду лікарів загальної (сімейної) практики. – Харків, 2005. – С. 166–167.
6. Стоматологічна профілактика у дітей / Л. О. Хоменко, В. І. Шматко, О. І. Остапко та ін. – К., 1993. – 191 с.
7. Эльштейн Н. В. Семейный врач: проблемы и реальность / Н. В. Эльштейн. – Клиническая медицина. – Москва : Медицина, 1990. – № 7. – С. 114–117.

Отримано 27.01.14

УДОСКОНАЛЕННЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ ДОБРОЯКІСНИХ ВУЗЛОВИХ УТВОРЕННЯХ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ ЗАПАЛЕННЯМ

УДОСКОНАЛЕННЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ ДОБРОЯКІСНИХ ВУЗЛОВИХ УТВОРЕННЯХ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ ЗАПАЛЕННЯМ – Вивчено результати імуногістохімічного дослідження експресії загального лейкоцитарного антигену CD45 в трепан-біоптаті 38 хворих з доброякісними вузловими утвореннями молочної залози (ДВУМЗ) репродуктивного віку. Виділено 2 клінічні групи: перша група (n=23) – ДВУМЗ із запаленням, друга група (n=15) – ДВУМЗ без запальної реакції. Рекомендовано виконання хірургічного лікування хворих з ДВУМЗ, асоційованих із запаленням, на тлі проведення передопераційної протизапальної терапії. Результатом запропонованого лікування стало значне зниження рівня експресії маркера CD45 в післяопераційному матеріалі.

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОСПАЛЕНИЕМ – Изучены результаты иммуногистохимического исследования экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45 в трепан-биоптате 38 больных с доброкачественными узловыми образованиями молочной железы (ДУОМЖ) репродуктивного возраста. Выделено 2 клинические группы: первая группа (n=23) – ДУОМЖ с воспалением, вторая группа (n=15) – ДУОМЖ без воспалительной реакции. Рекомендовано выполнение хирургического лечения больных с ДУОМЖ, ассоциированных с воспалением, на фоне проведения предоперационной противовоспалительной терапии. Результатом предложенного лечения явилось значительное снижение уровня экспрессии маркера CD45 в послеоперационном материале.

IMPROVEMENT OF SURGICAL TREATMENT FOR BENIGN NODULAR FORMATION OF THE BREAST, ASSOCIATED WITH INFLAMMATION – The results of immunohistochemical investigation of expression of common leukocyte antigen of CD45 are studied in trepan-biopsy of the breast 38 patients with benign nodular formations of the breast (BNFB) of reproductive age. 2 clinical groups are distinguished: 1 group (n=23) – BNFB with inflammation, 2 group (n=15) - BNFB without an inflammatory reaction. Recommended execution of the surgical treatment of patients with BNFB, associated with inflammation, on a background realization of preoperative antiinflammatory therapy. The result of an offer treatment was a considerable decline of level of expression of marker of CD 45 in postoperative material.

Ключові слова: доброякісні вузлові утворення молочної залози, імуногістохімічне дослідження, запалення, протизапальна терапія, хірургічне лікування.

Ключевые слова: доброкачественные узловые образования молочной железы, иммуногистохимическое исследование, воспаление, противовоспалительная терапия, хирургическое лечение.

Key words: benign nodular formations of the breast, immunohistochemical investigation, inflammation, antiinflammatory therapy, surgical treatment.

ВСТУП Як показують статистичні дані, в останні роки в Україні, як і у всьому світі, спостерігається неухильне зростання захворювань молочної залози (МЗ)[4]. На сьогодні, незважаючи на досягнення діагностики і лікування новоутворень МЗ, питання диференційної діагностики, грамотного спостереження, комбінованого і комплексного лікування даної патології займають

важливе місце. Більше 80 % виявлених вузлових утворень МЗ становлять доброякісні новоутворення, які серед всієї жіночої патології складають 21 % [1, 2]. Тактика лікування доброякісної вузлової патології при дисгормональній гіперплазії і до цього часу є гострою проблемою, що належить не тільки і не стільки до наукових дискусій, скільки до практичної охорони здоров'я. На сьогодні існує уявлення, що при доброякісних вузлових утвореннях молочної залози (ДВУМЗ) в плані лікування має місце тільки лише секторальна резекція, при цьому не враховуються можливі етіопатогенетичні механізми формування патології. У науковій і практичній літературі достатньо широко представлено матеріали, присвячені ролі порушень гормональної рівноваги в організмі жінок у формуванні дисгормональної патології МЗ. Однак у патогенезі ДВУМЗ можуть мати немаловажливое значення і локальні запальні процеси, що виникли як результат лактаційного маститу при гіпоестрогенемії у жінок в клімактеричному періоді. На даний час вважають, що запалення, асоційоване з пухлинним ростом, є важливим чинником промоції і прогресії проліферативної активності епітелію проток і залозистих структур часток [6]. Крім того, запалення може бути і чинником малігнізації, оскільки при тривалому характері запальних змін може змінюватися ступінь генетичної стабільності клітин, що буде призводити до ризику активації онкогенів. Отже, визначення рівня запальної реакції на передопераційному етапі є важливим діагностичним критерієм у наступній адекватній хірургічній тактиці лікування.

Метою дослідження стало удосконалення хірургічного лікування ДВУМЗ з урахуванням рівня запальної реакції у трепан-біоптатах МЗ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Перший етап дослідження — трепан-біоптати, взяті у 38 пацієнток репродуктивного віку (від 15 до 49 років) з ДВУМЗ (фіброаденома, кіста, вузлова фіброзно-кістозна мастопатія) на 8–9 день менструального циклу.

Другий етап дослідження – післяопераційний матеріал, взятий у цих же пацієнток при сегментектомії МЗ. Операції проводили на 8–9 день менструального циклу (фаза проліферації). З метою контролю використали аутопсійний матеріал, взятий у жінок репродуктивного віку, які померли від іншої патології (n=10).

З метою ідентифікації клітин лімфоїдного ряду та установлення рівня запальної реакції безпосередньо в осередку ДВУМЗ проведено імуногістохімічне (ІГХ) дослідження за стандартизованою методикою з використанням мишачого моноклонального антитіла до рецепторів загального лейкоцитарного антигену CD45 (Clone 2B11 + PD7/26) згідно з протоколом дослідження фірми "Dako" [5]. ІГХ-дослідження проводили на серійних парафінових зрізах товщиною 4–5 мкм, поміщених на адгезивні скельця, покриті полізином ("Menzel-Glaser", Німеччина) на автостейнері DAKO в

лабораторії КБ "Генезис". ІГХ-дослідження здійснювали за допомогою системи візуалізації EnVision™ FLEX+, High pH (Dako Autostainer/Autostainer Plus), Code K8024, призначеної для роботи на автостейнері (Dako Autostainer Instruments). Демаскування антигенів проводили в камері Паскаля впродовж 3 хв з наростаючою температурою до 115 °С і наступним поступовим зниженням температури.

Результати ІГХ-дослідження оцінювали з урахуванням розподілу і кількості клітин з трансмембранною експресією CD45+ клітин у стромі МЗ. В якості позитивного контролю використовували тканину мигдалин, в якості негативного контролю – тканину мозку. Кількісний аналіз результатів ІГХ-реакцій проводили в 5 полях зору трепан-біоптату і післяопераційного матеріалу при збільшенні x200 в осередках з переважними діагностичними проявами. Морфометричне дослідження включало підрахунок клітин за допомогою програми Software DP-SOFT і наступною статистичною обробкою. Фотографування здійснювали цифровою камерою OLYMPUS C 5050Z, установленою на мікроскопі OLYMPUS CX 41[5].

Всі одержані результати піддано статистичній обробці для параметричних і непараметричних критеріїв з використанням програми "MedStat" (серійний № MS0011) ДНПП ТОВ "Альфа", м. Донецьк. При аналізі перевірки розподілу на нормальність використовували критерій χ^2 (Хі-квадрат) і критерій W Шапіро-Уїлка, порівняння центральних тенденцій двох незалежних вибірок з використанням W-критерію Вілкоксона і порівняння середніх двох незалежних вибірок за критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Ми провели ІГХ-дослідження на етапі передопераційної діагностики в трепан-біоптатах МЗ з наступною оцінкою експресії загального лейкоцитарного антигену CD45+ з метою визначення ступеня вираження запалення. Аналіз експресії CD45 в трепан-біоптатах МЗ у 38 хворих дозволив виділити 2 групи пацієнтів. Перша група хворих з ДВУМЗ характеризувалась наявністю позитивної реакції CD45 (n=23), експресія якого візуалізувалась в клітинах запального інфільтрату – лейкоцитах і лімфоцитах. Хворих першої групи (n=23) за особливостями проведення подальшої лікувальної тактики поділили на дві підгрупи: група 1А (n=14) – хворі з ДВУМЗ, асоційованими з запаленням, яким проводили передопераційну протизапальну терапію (ПОПЗТ), і група 1Б (n=9) – пацієнти із ДВМЗ, асоційованими із запаленням, але без проведення протизапального лікування до операції.

У підгрупі 1А експресія CD45+ склала (134,1±10,0) клітин лімфоїдного ряду в досліджуваних полях зору при збільшенні мікроскопа 200. В 1Б підгрупі експресія CD45+ склала (134,7±15,5) клітин лімфоїдного ряду (табл.1). Запальний інфільтрат більшою мірою знаходився навколо залозистих структур і в стромі (рис. 1).

У другу групу увійшло 15 пацієнтів. В трепан-біоптаті визначались одиничні клітини запального ряду, що склало (9,5±1,5) позитивних CD45+ клітин. У контрольній групі здорових пацієнтів без ДВУМЗ у тканині молочної залози позитивна реакція з CD45 практично була відсутня, кількість клітин в досліджуваному матеріалі склала 2,0±0,3. Показники ІГХ-реакцій у трепан-біоптатах були достовірні відносно контролю між групами (p<0,05) (табл. 1).

Хворим 1А підгрупи на підставі результатів гістологічного і ІГХ-дослідження було проведено передопераційну протизапальну терапію (ПОПЗТ) за 14 днів до операції із допомогою препаратів групи нестероїдних протизапальних засобів (ібупрофен, німесил та ін.) упродовж 5–7 днів, імуномодулюючих препаратів – "Циклоферон" у вигляді розчину для ін'єкцій 12,5 % по 2,0 мл на добу за базовою схемою через день, внутрішньом'язово, з продовженням терапії в післяопераційному періоді. Хворим другої групи, як і в підгрупі 1Б, після передопераційного дослідження було проведено тільки лише хірургічне лікування. Операційні

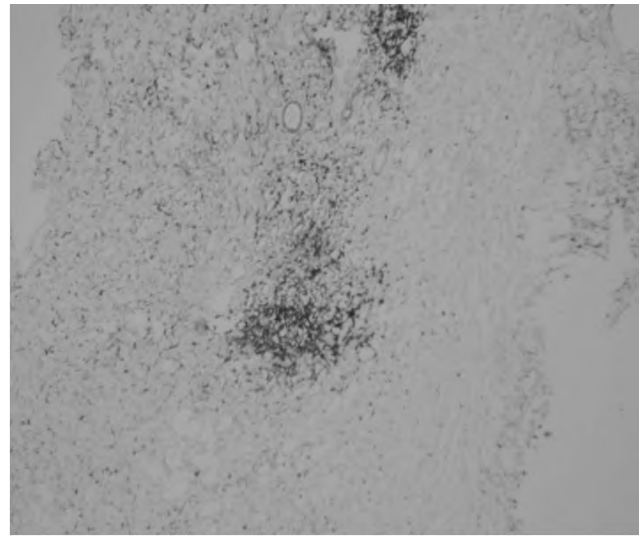


Рис. 1. Підгрупа 1А. Трепан-біоптат. ДВУМЗ із запаленням. Виражена експресія CD45 в стромі й навколо залозистих структур. ІГХ. Система візуалізації EnVision™ FLEX+. x 100.

Таблиця 1. Рівень експресії CD45 у трепан-біоптатах і в тканині МЗ при секторальній резекції у пацієнтів із ДВУМЗ (n±m)

№ з/п	Група пацієнтів	Експресія CD45 у трепан-біоптаті	№ з/п	Експресія CD45 у післяопераційному матеріалі
1А	ДВУМЗ із запаленням і наступною ПОПЗТ (n=14)	134,1±10,0****	1Ас	43,7±7,2 */**
1Б	ДВУМЗ із запаленням і без наступної ПОПЗТ (n=9)	134,7±15,5****	1Бс	136,9±16,4*
2	ДВУМЗ без запалення (n=15)	9,5±1,5*	2с	10,9±1,6*
3	Контроль (n=10)			2,0±0,3

Примітки: 1) * – достовірність відмінностей відносно контролю;

2) ** – між показниками в трепан-біоптаті й при секторальній резекції (p<0,05);

3) *** – між досліджуваними групами.

втручання виконано на 8–9 день менструального циклу в об'ємі секторальної резекції (n=18) і енуклеації фіброаденом, посттравматичної кісти (n=20) із періареолярного (n=22) і дугоподібного (n=16) доступу над утворенням.

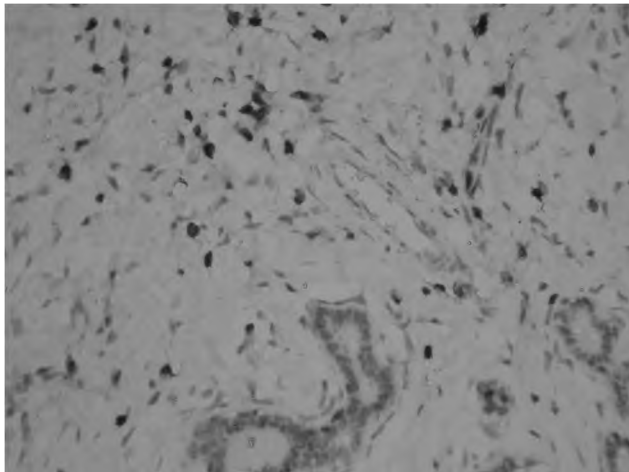


Рис. 2. Підгрупа 1Ас. Секторальна резекція. ДВУМЗ із запаленням і передопераційною протизапальною терапією. Слабка експресія CD45 в стромі й навколо проток і залозистих структур. ІГХ. Система візуалізації EnVision™ FLEX+. x 200.

Другим етапом морфологічного дослідження є вивчення післяопераційного матеріалу МЗ при ДВУМЗ після проведення хірургічного лікування і ПОПЗТ. Експресія CD45 у підгрупі 1Ас достовірно зменшилась, порівняно з попереднім показником до проведення ПОПЗТ, і склала (43,7±7,2) позитивних клітин запального ряду, що безперечно є результатом протизапального лікування на передопераційному етапі (рис. 2). Однак у 1Бс підгрупі при ДВУМЗ, також асоційованих із запаленням, але без проведення ПОПЗТ, мало місце підвищення рівня експресії CD45 – (136,9±16,4) %. У 2с підгрупі не було необхідності проведення ПОПЗТ, показники залишились на тому же рівні ((10,9±1,6) %) і були достовірними відносно першої групи і контролю (p<0,05).

Порівняльний аналіз рівня загального лейкоцитарного антигену до і після проведення ПОПЗТ хворим 1А підгрупи показав різко виражену позитивну динаміку — зниження експресії CD45 відносно вихідного рівня на 67,42 % (в 3,1 раза), що вказує на високу ефективність запропонованої тактики лікування і необхідність введення у комплекс лікувальних заходів ПОПЗТ.

ВИСНОВКИ 1. Аналіз кількості CD45 позитивних клітин у трепан-біоптаті дозволяє виділити на доопераційному етапі ДВУМЗ із запаленням і ДВУМЗ без запалення.

2. Хірургічне лікування при ДВУМЗ із запаленням необхідно проводити на тлі адекватної комплексної патогенетично обґрунтованої протизапальної терапії, починаючи з передопераційного періоду (за 14 днів до операції) для оцінки її ефективності на підставі результатів дослідження експресії CD45 у післяопераційному матеріалі.

3. Застосування ПОПЗТ дозволило достовірно знизити вираження запальної реакції в післяопераційному матеріалі порівняно з таким у трепан-біоптаті на етапі передопераційного обстеження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зорин Е. А. Малоинвазивные вмешательства при доброкачественных узловых образованиях молочной железы : дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Зорин Евгений Александрович; "Российский университет дружбы народов". – М., 2008. – 110 с.
2. Зубкин В. И. Патогенез, диагностика, комплексное лечение и профилактика рецидивов доброкачественных дисплазий молочных желез : дисс. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Зубкин Виктор Иванович; "Российский университет дружбы народов". – М., 2004. – 207 с.
3. Микроскопическая техника / под ред. Саркисова Д. С., Перова Ю. Л. – М. : Медицина, 1996. – 548 с.
4. Тагиева Т. Т. Фиброзно-кистозная болезнь молочной железы в практике акушера-гинеколога (диагностика, прогнозирование, тактика ведения) : дисс. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Тагиева Терана Теймур кызы; "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова" Росмедтехно. – М., 2009. – 253 с.
5. Dabbs D. J. Diagnostic immunohistochemistry / D. J. Dabbs. - London: Churchill Livingstone, 2006. – 828 p.
6. Grivennikov S. I., Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection / S. I. Grivennikov, M. Karin // Curr Opin Genet Dev. – 2010. – Vol.20. – P. 65–71.

Отримано 17.12.13

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.62-008.224-003.93-02

©О. Л. Ковальчук, М. С. Гнатюк, С. О. Нестерук, В. В. Твердохліб

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

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СЕЧОВОГО МІХУРА

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СЕЧОВОГО МІХУРА – В експерименті вивчено вікові морфологічні зміни гемомікроциркуляторного русла сечового міхура. Встановлено, що принося ланка гемомікроциркуляторного русла (артеріоли, прекапіляри) з віком мала тенденцію до звуження, а виносна ланка (посткапіляри, венули) – розширювалася, зменшувалася також щільність судин мікрогемомікроциркуляторного русла на 1 мм² тканини досліджуваного органа.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ – В эксперименте изучены возрастные морфологические изменения гемомікроциркуляторного русла мочевого пузыря. Выявлено, что приносящее звено гемомікроциркуляторного русла (артериолы, прекапилляры) с возрастом имело тенденцию к сужению, а выносящее звено (посткапилляры, венулы) – расширялось, уменьшилась также плотность сосудов микрогемомікроциркуляторного русла на 1 мм² ткани исследуемого органа.

AGE CHARACTERISTICS OF STRUCTURAL REORGANIZATION HEMOMICROCIRCULATORY MAINSTREAM OF THE BLADDER – In the experiment studied the morphological changes of age hemomicrocirculatory mainstream of the bladder. Installed that the bring link of the hemomicrocirculatory mainstream (arterioles, precapillaries) with age had a tendency to narrow and the deferent link (postcapillaries, venules) - dilated, also decreased solidity the vessels of hemomicrocirculatory mainstream on 1 mm² tissues of the studied organ.

Ключові слова: гемомікроциркуляторне русло, сечовий міхур, вікові зміни.

Ключевые слова: гемомікроциркуляторное русло, мочевой пузырь, возрастные изменения.

Key words: hemomicrocirculatory mainstream, bladder, changes of age.

ВСТУП Всестороннє дослідження закономірностей розвитку органів та систем організму в постнатальному онтогенезі є біологічною основою не тільки для розширення сучасних уявлень про процеси, що виникають в умовах патології, а також для розробки науково обґрунтованих коригуючих технологій при різних патологічних станах. Відомо, що проблема розвитку та ланкового диференціювання судин мікрогемомікроциркуляторного русла протягом пре- і постнатального періоду є актуальною для сучасної ангіології та вікової морфології [1, 2]. Відомо, що гемомікроциркуляторне русло відіграє важливу роль у патогенезі різних пошкоджень органів та систем організму, і детальні знання його вікової структурної перебудови є необхідними й на сьогодні цікавлять морфологів, фізіологів, урологів [3–5].

В останній час у медико-біологічних дослідженнях все ширше застосовують морфометричні методи, що дозволяють отримати кількісні характеристики фізіологічних та патологічних процесів і логічно пояснити їх [6].

Метою роботи стало морфометричне дослідження особливостей вікової перебудови судин гемомікроциркуляторного русла сечового міхура.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Морфологічними методами досліджено сечовий міхур у 12 статевозрілих свиней-самців в'єтнамської породи, яких поділили на дві групи. Перша група включала 5 інтактних тварини віком 5–6 місяців, друга – 7 інтактних свиней віком 11–12 місяців. Усіх тварин утримували в звичайних умовах на стандартному раціоні віварію. Евтаназію дослідних тварин здійснювали кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу. Проведено наливку судин сечового міхура туш-желатиновою сумішшю. Вирізані шматочки сечового міхура фіксували у 10 % нейтральному розчині формаліну і після проведення через етилові спирти зростаючої концентрації поміщали у парафін. Мікромомні розрізи товщиною 5–7 мкм забарвлювали гематоксином і еозином за ван-Гізона, Маллорі, Вейгертом. На гістологічних препаратах вимірювали діаметри артеріол, прекапілярів, капілярів, посткапілярів, венул та щільність мікрогемомікроциркуляторного русла на 1 мм² тканини [6, 7]. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Отримані морфометричні параметри судин мікрогемомікроциркуляторного русла сечового міхура дослідних тварин показано в таблиці 1.

З результатів аналізу даних таблиці встановлено, що з віком відбувалося виражене ремоделювання ланок мікрогемомікроциркуляторного русла сечового міхура. Виявлено, що приносячі, виносні, обмінні та ланки мікрогемомікроциркуляторного русла у непошкодженому сечовому міхурі 11–12-місячних свиней-самців в'єтнамської породи зазнали вираженої структурної перебудови. При цьому з'ясовано, що принося ланка мікрогемомікроциркуляторного русла (артеріоли, прекапіляри) мала тенденцію до звуження. Так, діаметри артеріол у даних експериментальних умовах статистично достовірно ($p < 0,05$) зменшилися з $(17,83 \pm 0,06)$ до $(16,51 \pm 0,04^*)$ мкм, тобто на 7,3 %. Майже аналогічно зменшилися прекапіляри. Так, діаметр прекапілярів непошкодженого сечового міхура у тварин молодшої вікової групи дорівнював $(10,30 \pm 0,02^*)$ мкм, а в 11–12-місячних тварин – $(9,70 \pm 0,02^*)$ мкм. Наведені морфометричні параметри між собою статистично достовірно відрізнялися ($p < 0,05$) і останній морфометричний параметр виявився меншим за попередній на 5,8 %.

Капіляри непошкодженого сечового міхура у старшій віковій групі тварин також зазнавали структурної пере-

Таблиця 1. Морфометрична характеристика мікрогемодициркуляторного русла непошкодженого сечового міхура у дослідних тварин різного віку ($M \pm m$)

Діаметр досліджуваних судин (мкм)	Група спостереження	
	перша	друга
Артеріоли	17,83±0,06	16,51±0,04**
Прекапіляри	10,30±0,02	9,70±0,02*
Капіляри	5,60±0,01	5,31±0,01*
Посткапіляри	12,70±0,20	13,24±0,05*
Венули	26,20±0,05	27,73±0,42*
Щільність судин мікрогемодициркуляторного русла	3180,95±7,16	3092,14±6,43*

Примітка. * – $p < 0,05$.

будови. При цьому їхній діаметр знизився з $(5,60 \pm 0,01)$ мкм до $(5,31 \pm 0,01)$ мкм, тобто на 5,3 %. Варто вказати, що між наведеними морфометричними параметрами виявлено статистично достовірну різницю ($p < 0,05$).

Виносна ланка мікрогемодициркуляторного русла (посткапіляри, венули) непошкодженого сечового міхура у дослідних тварин старшої вікової групи мала тенденцію до розширення просвіту. Так, діаметр посткапілярів у молодих дослідних тварин дорівнював $(12,70 \pm 0,20)$ мкм, а у другій групі спостережень – $(13,24 \pm 0,05^*)$ мкм, тобто збільшився на 5,6 %. Наведені вище морфометричні параметри між собою статистично достовірно відрізнялися ($p < 0,015$).

Аналогічно статистично достовірно зросли діаметри венул непошкодженого сечового міхура у дослідних тварин старшої вікової групи ($p < 0,01$) з $(26,20 \pm 0,05)$ мкм до $(27,73 \pm 0,42^*)$ мкм, тобто на 7,25 %.

Необхідно також зазначити, що у даних експериментальних умовах зменшувалася щільність судин мікрогемодициркуляторного русла на 1 мм^2 тканини. Так, щільність мікросудин гемомікроциркуляторного русла непошкодженого сечового міхура у 5–6-місячних свиней-самців в'єтнамської породи становила $3180,95 \pm 7,16$, а в старшій віковій групі – $3092,14 \pm 6,43^*$. Остання цифрова величина виявилася меншою на 2,8 % порівняно з попередньою. При цьому наведені морфометричні параметри між собою статистично достовірно не відрізнялися ($p < 0,05$).

Мікрогемодициркуляторне русло є важливою функціональною системою, що адекватно та повноцінно забезпечує клітини, тканини, органи життєво необхідними чинниками відповідно до їх структури і фізіологічних та патологічних станів. Разом з тим, мікрогемодициркуляторне русло – виражена гематогенна система, яка в організмі першочергово відповідає на різні фізіологічні, патологічні впливи не тільки структурною перебудовою його складових (артеріол, прекапілярів, капілярів, посткапілярів, венул), але й може змінювати реологічні властивості крові [9, 10]. Домінуюче вікове розширення венозної частини гемомікроциркуляторного русла (посткапіляри і венули) призводить до венозного повнокров'я вказаних судин і може ускладнюватися гіпоксією. Остання призводить до катаральних явищ у слизових оболонках: ексудації, альтерації (пошкодження клітин і тканин), а також проліферації, що при гіпоксії перш за все стосується ендотеліальних клітин [8]. Вікове звуження артеріол, прекапілярів свідчить про погіршення доступу артеріальної крові з поживними біологічно активними речовинами до клітин та тканин, зменшення просвіту капілярів – призводить до погіршення обмінних про-

цесів [8]. Розширення посткапілярів та венул може ускладнюватися венозним застоєм, гіпоксією, вираженим набряком перивазальних структур, що ще більшою мірою ускладнює обмінні процеси, посилює стан тканинної гіпоксії.

ВИСНОВОК Вікова структурна перебудова гемомікроциркуляторного русла характеризується звуженням його приносної (артеріоли, прекапіляри), обмінної (капіляри), розширенням венозної частини (посткапіляри, венули), що свідчить про деяке погіршення його функціональної спроможності.

Перспективи подальших досліджень Вікова структурна перебудова гемомікроциркуляторного русла сечового міхура потребує подальших досліджень з метою врахування її при діагностиці, корекції та профілактиці різних патологій досліджуваного органа.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Бобрик І. І. Загальні закономірності ангиогенезу мікроциркуляторного русла / І. І. Бобрик, В. Г. Черкасов // Вісник морфології. – 2002. – № 1. – С. 1–4.
- Черкасов В. Г. Мікрогемодициркуляторне русло серозних оболонок функціонально різних органів людини в пренатальному періоді онтогенезу // В. Г. Черкасов, О. О. Шевченко, І. В. Дзевульська // Вісник проблем біології і медицини. – 2006. – Вип. 2. – С. 338–340.
- Саркисов Д. С. Воспроизведение болезней человека в эксперименте / Д. С. Саркисов, П. Н. Ремезов. – М.: Медицина, 1990. – 780 с.
- Возіанов О. Ф. Онкологія сьогодні: досягнення, проблеми, перспективи / О. Ф. Возіанов, А. Н. Романенко, І. О. Клименко // Онкологія. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 152–158.
- Костюк О. Г. Вплив видалення слизової оболонки сечового міхура на виживання тварин / О. Г. Костюк // Вісник морфології. – 2007. – № 13(2). – С. 239–241.
- Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
- Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excel / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2001. – 410 с.
- Звегинцева Т. Д. Современные представления о сосудистом эндотелии в норме и при патологии желудочно-кишечного тракта / Т. Д. Звегинцева, Т. Д. Груднева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – Т. 4. – С. 6–11.
- Онисько Р. М. Морфофункціональна характеристика ланок мікрогемодициркуляторного русла дванадцятипалої кишки в нормі та при різних термінах перебігу цукрового діабету / Р. М. Онисько // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – Т. 9, № 32. – С. 6873.
- Парнабаева Д. А. Состояние микрогемодициркуляции при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Д. А. Парнабаева, Ш. Я. Закирходжаев, Т. А. Соратов // Лікарська справа. – 2009. – № 7/8. – С. 90–93.

Отримано 19.11.13

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ ОСТЕОПЛАСТИЧНОГО МАТЕРІАЛУ НА ОСНОВІ ГІДРОКСИАПАТИТУ ТА ПОЛІЛАКТИДУ НА ОСТЕОРЕГЕНЕРАТИВНІ ПРОЦЕСИ В ДЕФЕКТАХ НИЖНІХ ЩЕЛЕП ЩУРІВ

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ ОСТЕОПЛАСТИЧНОГО МАТЕРІАЛУ НА ОСНОВІ ГІДРОКСИАПАТИТУ ТА ПОЛІЛАКТИДУ НА ОСТЕОРЕГЕНЕРАТИВНІ ПРОЦЕСИ В ДЕФЕКТАХ НИЖНІХ ЩЕЛЕП ЩУРІВ – У експериментальному дослідженні на білих щурах вивчали морфологічні зміни в штучно створених дефектах нижньої щелепи щурів, які заповнювали остеопластичним матеріалом на основі гідроксиапатиту та полілактиду (дослідна група) та порівнювали отримані результати з контрольною групою, в якій регенерація відбувалася без імплантаційного матеріалу, лише під кров'яним згортком.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИАПАТИТА И ПОЛИЛАКТИДА НА ОСТЕОРЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ДЕФЕКТАХ ЧЕЛЮСТЕЙ КРЫС – В экспериментальном исследовании изучали морфологические изменения в искусственно созданных дефектах нижней челюсти крыс, которые заполняли остеопластическим материалом на основе гидроксиапатита и полилактида (опытная группа) и сравнивали полученные результаты с контрольной группой, в которой регенерация происходила без имплантационного материала, только под кровяным свертком.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF EFFECT OF OSTEOPLASTIC MATERIAL BASED ON HYDROXYAPATITE AND POLYLACTIDE ON BONE REGENERATION PROCESS IN MANDIBULAR DEFECTS OF RATS – Morphological changes in artificial defects of rat mandible which was filled with osteoplastic material based on hydroxyapatite and polylactide (test group) were under investigation. The results were compared with the group of control where regeneration was held without implantation material, only under blood clot.

Ключові слова: кістковий дефект, остеопластичний матеріал, гідроксиапатит, полілактид.

Ключевые слова: костный дефект, остеопластический материал, гидроксиапатит, полилактид.

Key words: bone defect, osteoplastic material, hydroxyapatite, polylactide.

ВСТУП Проблема відновлення пошкодженої чи втраченої в результаті деструктивних процесів кісткової тканини є одним з основних питань остеології сьогодення. Як свідчать дані літератури, позитивні результати при відновленні кісткових дефектів отримано при застосуванні аутоотрансплантатів [1, 2], алотрансплантатів [3, 4], ксенотрансплантатів [5]. Останнім часом з метою досягнення оптимального результату все частіше зустрічаються дані щодо ефективного застосування для кісткової пластики матеріалів, складові частини яких належать до різних груп. Наприклад, демінералізований кістковий матрикс поєднують з гіалуроновою кислотою (DBX), аутоотрансплантат поєднують з ксеногенним матеріалом “Bio-oss”. Матеріали кожної із усіх перелічених груп мають свої як позитивні, так і негативні характеристики. Одним із суттєвих негативних моментів у використанні кісткових біоматеріалів є наявність в них резидуальних білків, можлива наявність бактеріальної, вірусної інфекції і, хоча з розвитком сучасних технологій існують методи, які, як стверджують виробники матеріалів, повністю усу-

вають вищезгадані явища (за допомогою високих чи низьких температур, ензимних технологій), все ж таки при застосуванні, наприклад тваринного гідроксиапатиту, ризик переносу пріонів-носіїв хвороби Крейтцфельда-Якоба теоретично існує. І тому, на нашу думку, важливим моментом у розвитку кісткової пластики стало використання синтетичних матеріалів, які позбавлені вищезгаданих негативних характеристик.

Основна роль, на наш погляд, серед синтетичних матеріалів належить гідроксиапатиту (ГА). На сьогодні існує багато праць, у яких висвітлюється роль ГА [6, 7] в репаративному остеогенезі. Відомо, що будучи аналогом неорганічного матриксу кістки, гідроксиапатит бере активну участь в іонному обміні, а також здатен до резорбції, що і зацікавило нас. Аналізуючи дані літератури, слід відмітити публікації, в яких іноземні автори з метою покращення властивостей матеріалу поєднують ГА з різними полімерами (як природними, так і синтетичними) [8]. У своєму дослідженні ми поєднали синтетичний гідроксиапатит та синтетичний полімер (полілактид), властивості яких в композиції у вітчизняній літературі, на наш погляд, недостатньо висвітлені, а здатність обох компонентів резорбуватись та заміщуватись новоствореною кістковою тканиною відповідає одній з основних вимог до сучасних остеозаміщувальних матеріалів. Як відомо, матеріали на основі ГА є остеокондуктивними. Але, на думку Н. А. Корж та співавт., такі матеріали не лише виповнюють дефект, але й створюють всі умови для проникнення судин, “вростання материнської кісткової тканини та міграції детермінованих остеогенних клітин-попередників реципієнта” [9].

Метою роботи стало вивчення морфологічних змін в штучно створених дефектах нижньої щелепи щурів, які відновлені кістково-пластичним матеріалом на основі гідроксиапатиту та полілактиду.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експеримент проведено на білих статевозрілих щурах-самцях масою 180–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин поділено на 2 групи: контрольну та дослідну. Кожну групу поділили на підгрупи залежно від термінів вилучення тварин з експерименту (по 4 тварини на термін). Усі маніпуляції з піддослідними тваринами здійснювали відповідно до Женевської конвенції “Про захист хребетних тварин” (1990). Операційне втручання проводили під загальним знеболюванням. Для цього використовували 0,04 мл 5 % розчину тіопенталу натрію, який вводили внутрішньоочеревинно в лівій нижній квадрант черевної порожни (В. В. Євдокимова). Операційне втручання здійснювали за загальновідомою методикою (А. Д. Чечин 1989), дещо її модифікувавши. Після видалення шерстяного покриву (проекція нижньої щелепи та підщелепова ділянка зліва) та обробки операційного поля 3 % розчином йоду, проводили розріз шкіри паралельно та нижче до нижнього краю ниж-

ньої щелепи довжиною 1–1,5 см. Далі тупим шляхом розводили м'які тканини до кістки. Скелетувавши її, за допомогою фізидиспенсера SURGEC XT (NSK, Японія) при швидкості 800 об./хв з постійним охолодженням 0,9 % розчином хлориду натрію створювали наскрізний отвір у ділянці кута нижньої щелепи зліва. Діаметр стоматологічного бора 2 мм. У контрольній серії дослідів після антисептичної обробки рану ушивали. Шви на шкірі зволожували 1% розчином брильянтового зеленого. В дослідній серії використовували імплантаційний матеріал (гідроксиапатит 80 % + полілактид 20 %). Для створення цієї композиції використовували полілактид (Poly (L-Lactide) Purasorb PL 32 (Holland) та гідроксиапатит (ГА) $\text{Ca}_{10}\text{x}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ з розміром частинок 0,1 мм (температура спікання = 1050 °C), синтезований на кафедрі хімічної технології силікатів НУ "Львівська політехніка". Блокову (ко)-полімеризацію композицій здійснювали у термошафі на повітрі за температури 348 К протягом 4,5 год. Після закінчення синтезу полімерні зразки охолоджували до кімнатної температури 1,5–2 год. Отримані зразки розміщували в спеціальні пакети та перед операційним втручанням автокладували при температурі 134 °C PRION протягом 55 хв. Виводили тварин з експерименту на 7, 14, 21, 30 доби шляхом передозування розчину тіопенталу натрію, який вводили внутрішньоочеревинно. Вилучені щелепи оцінювали макроскопічно, після чого для гістологічного дослідження отриманий матеріал фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну з наступною декальцинацією у 10 % розчині азотної кислоти впродовж 7–10 днів. Декальциновані зразки зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації та заливали в парафін. Виготовлення серійних гістологічних зрізів товщиною 7–10 мкм із парафінових блоків проводили на санному мікромомі. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном і еозином. Огляд і опис отриманих гістологічних препаратів проводили під збільшенням $\times 200$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При огляді тварин контрольної групи на 7 добу дослідження виявлено, що операційна рана загоювалась первинним натягом. Лише в 1 тварини сформувався

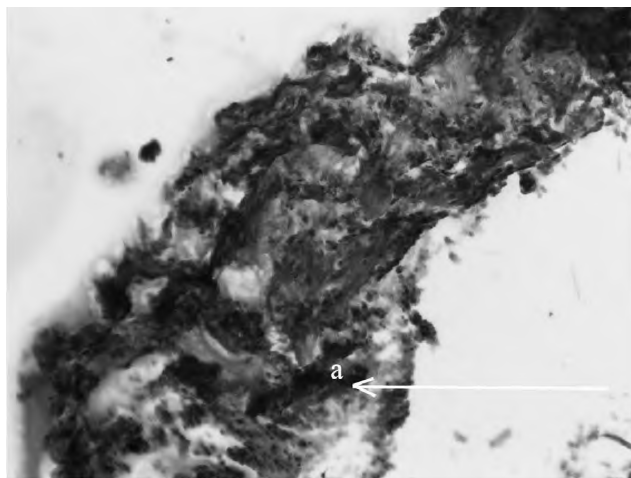


Рис. 1. Ділянка дефекту кістки нижньої щелепи через 7 днів експерименту в контрольних тварин. Формування кров'яного згортка. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$.

норицевий хід з серозно-гнійними виділеннями жовтуватого кольору. У вилучених щелепах після скелетування м'яких тканин у ділянці дефекту візуалізується м'якотканинний регенерат. При гістологічному дослідженні тканини виявлено формування кров'яного згортка, представленого великою кількістю еритроцитів та фібрину (рис. 1, а). В ділянках навколишньої тканини спостерігали підвищену васкуляризацію, яка супроводжувалась активною лейкоцитарною інфільтрацією та формуванням грануляцій.

До 14 доби у контрольній групі тварин на місці операційного втручання формувалась лінійний рубець, який добре візуалізувався. Після відшарування м'яких тканин ми відмітили втягнуту, м'яку на дотик мазоль блідуватого відтінку. Гістологічно в ділянці ураження спостерігали ознаки організації грануляційної тканини (рис. 2, а) та дрібні вогнища гнійного запалення у поєднанні із помірно вираженою лімфо- та гістіоцитарною інфільтрацією (рис. 2, б).

На 21 добу експерименту макроскопічно візуалізувався кістковий дефект, який виповнений блідо-рожевою тканиною еластичної консистенції. Судини мікроциркуляторного русла були дещо розширеними та повнокровними, лімфо- та гістіоцитарна інфільтрація – помірна (рис. 3,а).

До 30 доби експерименту при зовнішньому огляді тварин візуально не відразу помітна ділянка операційного втручання, так як на той час уже відновлений шерстяний покрив. Скелетувавши кістку, макроскопічно у ділянці дефекту відмічено новоутворену потовщену тканину м'яко-еластичної консистенції. Гістологічно в ділянці ураження виявлено повну резорбцію тромботичних нашарувань (рис. 4,а). Окремі дрібні кровоносні судини дещо були розширеними та повнокровними, виявлялись ознаки проліферативного запалення. Ділянки кальцифікації були відсутніми.

При вивченні структури кістки у дослідній групі тварин (дефект заповнювали імплантаційним матеріалом) на 7 добу дослідження ми виявили, що рана загоювалась також первинним натягом. Під час зовнішнього огляду в підщелеповій ділянці зліва візуалізується післяопераційний рубець із наявними ще

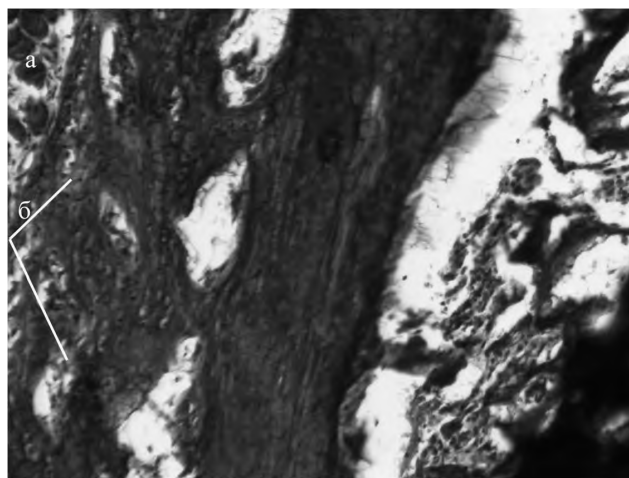


Рис. 2. Ділянка дефекту кістки нижньої щелепи через 14 днів експерименту в контрольних тварин. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$.

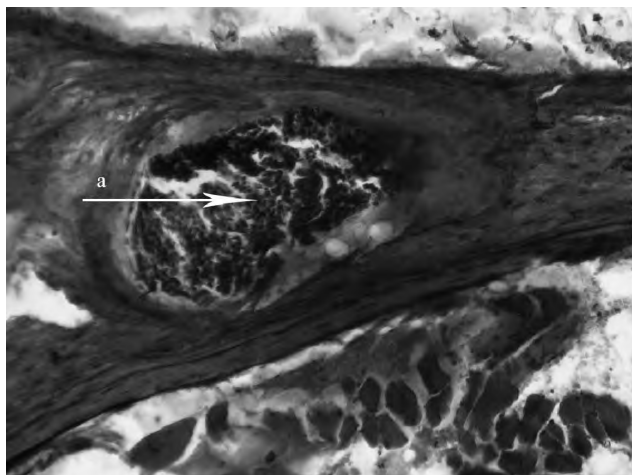


Рис. 3. Структура травмованої кістки нижньої щелепи контрольної тварини через 21 добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 200.

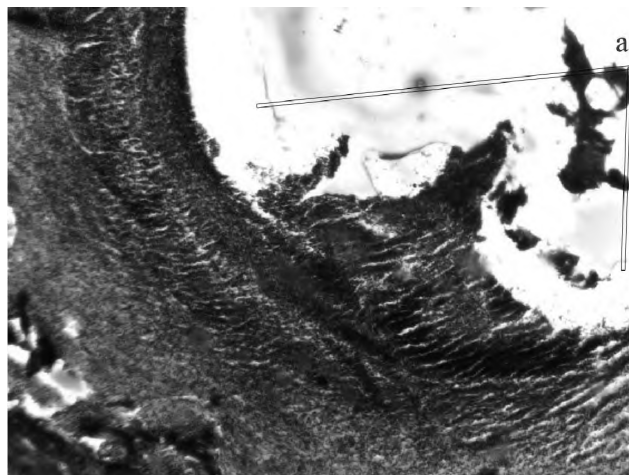


Рис. 4. Структура кістки нижньої щелепи контрольної тварини через 30 днів експерименту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Виражені ознаки проліферативного запалення. x 200.

шовковими швами. Після відшарування м'яких тканин у ділянці кута нижньої щелепи відмічено імплантаційний матеріал в дефекті, який у 50 % випадків (2 тварини) випадав з порожнини під час відпрепарування жувального м'яза та параосальних тканин. Гістологічно виявлено ділянку кісткової тканини з композиційною сумішшю із ознаками вогнищевої декальцинації кісткової тканини. При цьому реакція навколишньої тканини була мінімальною. Судини мікроциркуляторного русла візуалізувались слабо, лімфо- та гістіоцитарна інфільтрація була незначною (рис. 5, а).

На 14 добу післяопераційна рана у тварин дослідної групи загоювалась первинним натягом, на місці втручання – лінійний рубець. Ділянка кісткового дефекту заповнена прозорою тканиною, в товщі якої просвічувався білий імплантаційний матеріал. Регенерат з'єднувався із кістковою тканиною по периферії дефекту. Гістологічно у кістковій тканині візуалізувався

кістково-пластичний матеріал, лімфо- та гістіоцитарна інфільтрація відсутня (рис. 6, а).

До 21 доби експерименту в ділянці дефекту відмічено регенерат щільно-еластичної консистенції з включенням матеріалу, який був спаяний з кістковим ложем. Гістологічно реакція навколишньої кісткової тканини була мінімальною. Лімфо-гістіоцитарна інфільтрація не проявлялась, судинні розлади були відсутніми. Дистрофічні та атрофічні зміни в кістковій тканині не візуалізувались (рис. 7, А).

На 30 добу ділянка операційного втручання при зовнішньому огляді не візуалізувалась. Скелетувавши кістку, виявлено, що в ділянці дефекту щільний регенерат, який спаяний з краями дефекту.

При гістологічному дослідженні виявлено остеопластичний матеріал з ознаками декальцинації. Навколишня судинна реакція була мінімальною (рис. 8, а). Грануляційна тканина не візуалізувалась, мали місце ознаки осифікації у кістковій тканині.

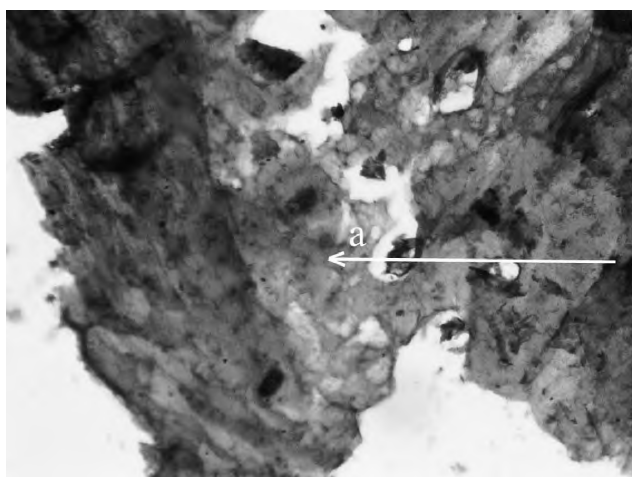


Рис. 5. Структура регенерату в ділянці дефекту кістки нижньої щелепи в поєднанні з кістково-пластичним матеріалом через 7 днів експерименту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 200.

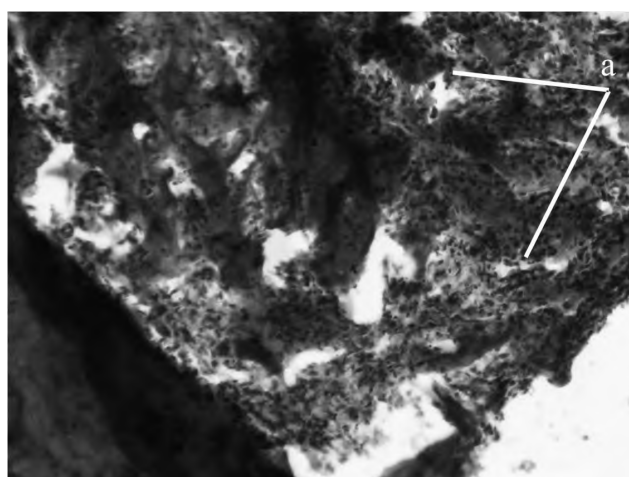


Рис. 6. Структура травмованої кістки нижньої щелепи дослідної тварини через 14 добу експерименту при закритті дефекту кістково-пластичним матеріалом. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 200.

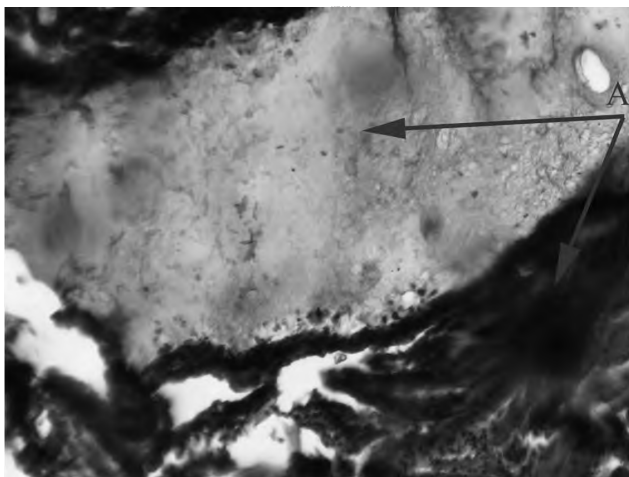


Рис. 7. Структура травмованої кістки нижньої щелепи дослідної тварини через 21 добу експерименту при закритті дефекту кістково-пластичним матеріалом. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 200.

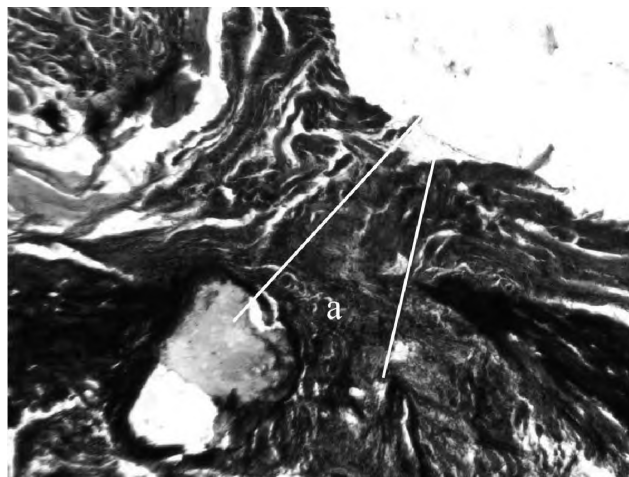


Рис. 8. Структура кістки нижньої щелепи дослідної тварини через 30 днів експерименту при застосуванні остеопластичного матеріалу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 200.

ВИСНОВКИ У тварин, в яких кісткова тканина загоювалась самостійно на 7 добу експерименту, спостерігалось формування кров'яного згортка, формування грануляцій, які до 21 доби дещо резорбувались, супроводжуючись гострою запальною відповіддю. До 30 доби простежувалось формування хронічного проліферативного запалення без ознак осифікації та кальцинації кісткової тканини.

У тварин, яким дефект заповнювали кістково-пластичним матеріалом, виявилась мінімальна реактивність кісткової тканини, що супроводжувалась низькою клітинною реакцією та відсутністю формування грануляцій протягом досліджуваного періоду.

Отримані дані свідчать про відсутність патологічного впливу матеріалу на навколишні тканини та спонукають до проведення подальших морфологічних досліджень з метою спостереження за кістковим регенератом в більш пізні терміни експерименту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Результаты костной пластики нижней челюсти васкуляризованными аутоотрансплантатами / Н. В. Калакуцкий, С. Я. Чеботарев, О. Ю. Петропавловская [и др.] // *Стоматология*. – 2006. – № 6. – С. 36–39.
2. Hassan M. G. Vertical and horizontal bone augmentation with the intraoral autogenous J-graft / M.G. Hassan // *Implant dentistry*. – 2009. – Vol.18, № 3. –P. 230–238.
3. Основные свойства деминерализированных костных аллоимплантатов, изготавливаемых в тканевом банке ЦИТО / М. В. Лекишвили, С. С. Радионова, В. Ильина [и др.] // *Вестн. Травматологии, ортопедии им. Приорова*. – 2007. – № 3. – С. 80–86.
4. A clinical study on bone formation using a demineralized bone matrix and resorbable membrane / Kim, Young-Kyun [et al.] // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. – 2010. – Vol. 109(6). – P. 6–11.
5. Maxillary sinus floor augmentation with Bio-oss or Bio-oss mixed with autogenous bone as graft: a systematic review / Jensen, Thomas [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2012. – Vol. (23) 3. – P. 263–273.
6. The fate of porous hydroxyapatite granules used in facial skeletal augmentation / Bryan C. Mendelson, Steve R. Jacobson [et al.] // *Aesthetic Plast.Surg.* – 2010. –Vol. 34(4). – P. 455–461.
7. Sinus augmentation using human mesenchymal stem cell loaded into a α -tricalcium phosphate / hydroxyapatite scaffold / Shayesteh, Yadollah Soleymani [et al.] // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. – 2008. – Vol. 106(2). – P. 203–206.
8. Процессы регенерации в костных дефектах при имплантации в них композиционного материала различной плотности на основе полилактида, наповненного гидроксиапатитом / А. А. Кулаков, А. С. Григорьян, Л. И. Кротова [и др.] // *Стоматология*. – 2009. – № 1. – С. 17–23.
9. Корж Н. А. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль оптимизации и стимуляции в реконструкции кости / Н. А. Корж, Л. А. Кладченко, С. В. Малышкина // *Ортопедия, травматология и протезирование*. – 2008. – № 4. – С. 5–14

Отримано 26.11.13

ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІМФАТИЧНОГО РУСЛА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ МЕХАНІЧНІЙ ЖОВТЯНИЦІ

ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІМФАТИЧНОГО РУСЛА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ МЕХАНІЧНІЙ ЖОВТЯНИЦІ – У хронічному експерименті на 60 білих щурах-самцях провели вивчення особливостей ремоделювання лімфатичного русла різних ділянок слизової оболонки порожнини рота при механічній жовтяниці. Механічну жовтяницю моделювали шляхом перев'язування та перерізання між двома лігатурами загальної жовчної протоки. Дослідження лімфомікроциркуляторного русла слизової оболонки порожнини рота проводили на 3, 7, 14, 28 доби. Для вивчення лімфатичного русла тканини слизової оболонки порожнини рота в досліджуваних ділянках наповнювали масою Герота шляхом непрямої ін'єкції за загальноприйнятими методиками. При кількісному дослідженні вимірювали діаметри сліпих капілярних виростів, діаметри лімфатичних капілярів, діаметри лімфатичних судин, довжину капілярів, що формували капілярні петлі. За результатами проведених вимірювань визначали площу капілярних петель. Також визначали відносний об'єм лімфомікроциркуляторного русла. Проведеними експериментами встановлено, що сітка лімфатичних капілярів слизової оболонки порожнини рота є різною і залежить від особливостей її структури на наявності підслизового шару. Початкові відділи сітки лімфатичних капілярів всіх ділянок слизової оболонки розміщені у її власній пластинці як у сосочках, так і в проміжках між ними. Вони починаються сліпими капілярними виростами, діаметр яких становить від $(20,18 \pm 0,17)$ мкм у ділянці ясен до $(22,23 \pm 0,22)$ мкм в ділянці губ. При механічній жовтяниці настають процеси ремоделювання лімфатичного русла слизової оболонки порожнини рота, що полягають як у структурних, так і просторових змінах. Просвіт лімфатичних капілярів динамічно розширюється до 14 дня механічної жовтяниці, де в 1,21 раза переважає над контрольними даними у ділянці губи та щоки, та в 1,42 раза у ділянці ясен. У даний термін механічної жовтяниці серед елементів лімфатичних капілярів спостерігалися аневризматичні розширення стінок, нерівномірність просвіту, розширення міжклітинних зв'язків серед клітин стінки. Паралельно відбувалося протягом тижневого терміну жовтяниці зростання площі капілярних лімфатичних петель та відносного об'єму лімфомікроциркуляторного русла. На 14 добу механічної жовтяниці, недивлячись на дилатаційні процеси у лімфатичних капілярах, настає виражене зменшення як площі капілярних петель, так і питомої ваги лімфатичного русла. Лімфатичні судини, які виявляли у слизовій оболонці досліджуваних ділянок, залишалися розширеними. Їх хід часто був змієподібно зміненим. Стінки лімфатичних судин нерівномірної товщини, часто з аневризматичними розширеннями. При місячній тривалості механічної жовтяниці до дистрофічно-деструктивних процесів у слизовій оболонці порожнини рота приєднувалися склеротичні та атрофічні зміни. Останні мали безпосередній зв'язок зі станом лімфатичного русла. При цьому просвіт сліпих капілярних петель зменшувався у ділянці губи на 16,87 % ($p < 0,001$), у ділянці щоки – на 10,18 %, у ділянці ясен на 12,04 % ($p < 0,001$). Діаметри лімфатичних капілярів були меншими контролю від 9,40 % у слизовій оболонці щоки до 15,94 % у слизовій оболонці ясен ($p < 0,001$). Поряд зі зменшенням просвітів лімфатичних капілярів ($p < 0,001$) та лімфатичних судин ($p < 0,001$) зменшилася площа капілярних петель ($p < 0,001$). Часто капілярні лімфатичні петлі були розірваними, неправильної форми. Сліпі капілярні вирости мали загострену форму або визначалися у вигляді ниткоподібних слідів. Відносний об'єм лімфомікроциркуляторного русла у ділянці слизової оболонки губ був

меншим від контролю на 25,0 %, у ділянці щоки – на 35,29 % та на 49,7 % у ділянці ясен. Таким чином, при довготривалій механічній жовтяниці у слизовій оболонці порожнини рота настають склеротичні зміни, що проявляються редукцією лімфатичних капілярів та сліпих капілярних виростів, порушенням структури петель лімфатичних капілярів, вираженим зменшенням відносного об'єму лімфатичного русла. Найвиразніші зміни характерні для лімфомікроциркуляторного русла слизової оболонки ясен та губ.

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОГО РУСЛА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ – В хроническом эксперименте на 60 белых крысах-самцах проведено изучение особенностей ремоделирования лимфатического русла различных участков слизистой оболочки полости рта при механической желтухе. Механическую желтуху моделировали путем перевязки и перерезания между двумя лигатурами общего желчного протока. Исследование лимфомикроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта проводили на 3, 7, 14, 28 сутки. Для изучения лимфатического русла ткани слизистой оболочки полости рта в исследуемых участках наполняли массой Герота путем косвенной инъекции по общепринятым методикам. При количественном исследовании измеряли диаметры слепых капиллярных выростов, диаметры лимфатических капилляров, диаметры лимфатических сосудов, длину капилляров, формировали капиллярные петли. По результатам проведенных измерений определяли площадь капиллярных петель. Также определяли относительный объем лимфомикроциркуляторного русла. Проведенными экспериментами установлено, что сетка лимфатических капилляров слизистой оболочки полости рта является разной и зависит от особенностей ее структуры на наличии подслизистого слоя. Начальные отделы сетки лимфатических капилляров всех участков слизистой оболочки размещены в ее собственной пластинке как в сосочках, так и в промежутках между ними. Они начинаются слепыми капиллярными выростами, диаметр которых составляет от $(20,18 \pm 0,17)$ мкм в области десен до $(22,23 \pm 0,22)$ мкм в области губ. При механической желтухе наступают процессы ремоделирования лимфатического русла слизистой оболочки полости рта, которые заключаются как в структурных, так и пространственных изменениях. Просвет лимфатических капилляров динамично расширяется до 14 дня механической желтухи, где в 1,21 раза превосходит контрольные данные в области губы и щеки и в 1,42 раза в области десен. В данный срок механической желтухи среди элементов лимфатических капилляров наблюдались аневризматические расширения стенок, неравномерность просвета, расширение межклеточных связей среди клеток стенки. Параллельно происходило в течение недельного срока желтухи рост площади капиллярных лимфатических петель и относительного объема лимфомикроциркуляторного русла. На 14 сутки механической желтухи, несмотря на дилатационные процессы в лимфатических капиллярах наступает отчетливое уменьшение как площади капиллярных петель, так и удельного веса лимфатического русла. Лимфатические сосуды, которые оказывались в слизистой оболочке исследуемых участков, оставались расширенными. Их ход часто был змеевидно измененным. Стенки лимфатических сосудов неравномерной толщины, часто с аневризматическими расширениями. При месячной продолжительности механической желтухи до дистрофически-деструктивных процессов в слизистой оболочке полости рта присоединялись склеротические и атрофические изменения. Последние имели непосредственную связь с состо-

янием лимфатического русла. При этом просвет слепых капиллярных петель уменьшался в области губы на 16,87 % ($p < 0,001$), в области щеки – на 10,18 %, в области десен – на 12,04 % ($p < 0,001$). Диаметры лимфатических капилляров были меньше контроля от 9,40 % в слизистой оболочке щеки до 15,94 % в слизистой оболочке десен ($p < 0,001$). Наряду с уменьшением просветов лимфатических капилляров ($p < 0,001$) и лимфатических сосудов ($p < 0,001$) уменьшилась площадь капиллярных петель ($p < 0,001$). Часто капиллярные лимфатические петли были разорванными, неправильной формы. Слепые капиллярные выросты имели заостренную форму или определялись в виде нитевидных следов. Относительный объем лимфомикроциркуляторного русла в области слизистой оболочки губ был меньше контроля на 25,0 %, в области щеки – на 35,29 %, и на 49,7 % в области десен. Таким образом при длительной механической желтухе в слизистой оболочке полости рта наступают склеротические изменения, проявляющиеся редукцией лимфатических капилляров и слепых капиллярных выростов, нарушением структуры петель лимфатических капилляров, выразительным уменьшением относительного объема лимфатического русла. Наиболее отчетливые изменения характерны для лимфомикроциркуляторного русла слизистой оболочки десен и губ.

FEATURES OF THE LYMPHATIC CHANNEL REMODELLING OF THE ORAL CAVITY MUCOSAL MEMBRANE IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE – In the chronic experiments on 60 white male rats was conducted the study of features of the different parts of the oral mucosa lymphatic channels remodeling in the obstructive jaundice. Jaundice was modeled by ligation and transection between the two ligatures common bile duct. Research of lymphomicrocirculatory channel of the oral mucosa was performed at 3, 7, 14, 28 days. To study the lymphatic channel of the oral mucosa tissue in the investigated area was filled Herot's mass by indirect injection by conventional methods. In quantitative study the diameters of the blind capillary outgrowths, diameter of lymphatic capillaries, lymphatic vessels diameter, the length of capillaries which form capillary loops were measured. The results of the measurements determined the area of capillary loops. Also, the relative volume of the lymphomicrocirculatory channel was explored. The experiments revealed that the net of lymphatic capillaries of the oral mucosa is different and depends on the characteristics of its structure in the presence of submucosal layer. The initial parts of the grid lymphatic capillaries all parts of the mucous membrane located in its own plate, as in the papilla and in the intervals between them. They start with blind capillary appendages which diameter is between (20.18 ± 0.17) microns in the area of the gums to (22.23 ± 0.22) microns in the area of the lips. In the obstructive jaundice occur the processes of remodeling of lymphatic channels of the oral mucosa, which are in both structural and spatial changes. The lumen of lymphatic capillaries dynamically expands to 14 days of obstructive jaundice, where 1.21 times the prevailing data points in the region of the lips and cheeks, and 1.42 times in the area of the gums. At this time of obstructive jaundice among the elements of the lymphatic capillaries were observed aneurismal extension of the walls, uneven lumen, enlargement of intercellular connections between wall cells. Parallel occurred within one week of jaundice increase the area of the lymph capillary loops and the relative volume of the lymphomicrocirculatory channel. On the 14th day of obstructive jaundice, despite the dilated processes in the lymphatic capillaries, comes as a clear reduction in the area of capillary loops and the proportion of lymph flow. Lymph vessels that were found in the areas of the studied mucosa were expanded. Their progress was often ophidian changed. The walls of the lymphatic vessels are uneven thickness, often with aneurismal extensions. In monthly duration of obstructive jaundice to dystrophic-destructive processes in the oral mucosa sclerotic and atrophic changes were joined. The latter had a direct connection with the state of the lymph flow. Thus the blind lumen of capillary loops decreased in the area of the lip to 16.87 % ($p < 0,001$), in the area of the cheeks to 10,18 % in the area of the gums to 12.04 % ($p < 0,001$). The diameters of lymphatic capillaries were less control from 9.40 % in the mucosa of the cheek to 15.94 % in the mucous membrane of the gums ($p < 0,001$). Along with decreasing gap lymphatic capillaries ($p < 0,001$) and lymphatic vessels

($p < 0,001$) decreased the area of capillary loops ($p < 0,001$). Often lymphatic capillary loops were broken, irregular shape. Blind capillary rise relapse-defined form or in the form of filamentary tracks. The relative volume of the lymphomicrocirculatory channel in the area of the mucous membrane of the lips was less than control by 25.0 %, in the cheek area to 35.29 % and by 49.7 % in the gum area. Thus, in the long-term obstructive jaundice in the oral mucosa occur sclerotic changes, which are manifested by a reduction of lymphatic capillaries and capillary blind outgrowths, disruption of the structure of lymph capillaries loops, a clear reduction in the relative volume of lymph flow. The most pronounced changes are characteristic for the lymphomicrocirculatory channel mucous membrane of the gums and lips.

Ключові слова: лімфатичні капіляри, механічна жовтяниця.

Ключевые слова: лимфатические капилляры, механическая желтуха.

Key words: lymphatic capillaries, obstructive jaundice.

ВСТУП Слизова оболонка порожнини рота віддзеркалює ряд патологічних процесів, які відбуваються в організмі людини. За морфологічними та гістохімічними ознаками вона має суттєву різницю з іншими слизовими оболонками [4]. Для епітелію слизової оболонки порожнини рота характерною особливістю є наявність в незроговілому епітелії великої кількості глікогену, висока інтенсивність обмінних процесів і його здатність швидко перебудовуватися та відновлюватися [1].

Для повного розуміння багатьох спірних та невияснених питань щодо морфогенезу змін різних відділів слизової оболонки порожнини рота при захворюваннях органів та систем доцільним є вивчення особливостей лімфатичного відтоку та структурного стану компонентів лімфатичної системи [2, 3].

Лімфомікроциркуляторне русло відіграє важливу роль у процесах транспорту біологічних рідин та життєдіяльності органів і тканин. Установлено, що лімфатична система є однією із ключових ланок гомеостазу і гуморального транспорту, бере участь в усіх патологічних процесах, порушення в якій впливають на розвиток і результат захворювань [5].

Порушення відтоку лімфи призводить до зміни складу міжклітинної речовини, розвитку тканинної гіпоксії, порушення обміну, внаслідок чого в тканинах сворюється надлишок білкових метаболітів і мукополісахаридів, що є характерними для розвитку сполучної тканини та процесів склерозування.

Дослідженнями багатьох авторів встановлено розвиток функціональних і структурних змін в органах травного тракту при різній тривалості механічної жовтяниці. Враховуючи загальний холевмічний фактор та високу чутливість слизових оболонок до різноманітних екзогенних та ендогенних впливів у їх структурі, настають різного роду реактивні зміни. Важливим є і те, що при механічній жовтяниці розвиваються комплекси лімфоїдно-клітинних інфільтратів, наслідком яких є дегенеративно-дистрофічні й некротичні зміни тканин вогнищового типу, запальні реакції із розвитком продуктивних інтерстиціальних процесів [4, 6, 7]. Внаслідок холевмії та ендогенної інтоксикації, порушенні вільнорадикальних процесів окиснення зростає кількість альтеративних факторів, які мають пряму пошкоджувальну дію на ендотеліальні клітини, що зумовлює підвищення проникності стінок як гемо-, так і лімфокапілярів.

Недивлячись на це, стан лімфомікроциркуляторного русла слизової оболонки порожнини рота при механічній жовтяниці не вивчено. Не встановлено процесів ремоделювання як самих лімфокапілярів, так і структур, які вони формують. Важливим для повного комплексного уявлення про морфогенез змін різних відділів слизової оболонки порожнини рота є встановлення взаємозв'язків між відносним об'ємом лімфатичних судин та величинами їхніх ємнісних характеристик.

Метою дослідження було встановити особливості ремоделювання лімфомікроциркуляторного русла різних відділів слизової оболонки порожнини рота при механічній жовтяниці.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експериментальні дослідження проведено на 60 білих щурах-самцях. Контрольну групу склали 12 інтактних тварин. Механічну жовтяницю моделювали шляхом перев'язування та перерізання між двома лігатурами загальної жовчної протоки. Дослідження лімфомікроциркуляторного русла слизової оболонки порожнини рота проводили на 3, 7, 14, 28 доби експериментальної механічної жовтяниці. Евтаназію щурів здійснювали шляхом введення великих доз 10 % розчину тіопенталу натрію. Усі втручання проводили з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1985) та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001).

Для вивчення лімфатичного русла тканини слизової оболонки порожнини рота в досліджуваних ділянках наповнювали масою Герота шляхом непрямої ін'єкції за загальноприйнятими методами. Контроль за наповненням судин здійснювали візуально. Після ін'єкції вирізали комплекс тканин, що включав слизову оболонку ясен, окремо слизову оболонку губи і щоки. Виділений комплекс тканин фіксували в розчині 12 % нейтрального формаліну, промивали в проточній воді, після чого обезводнювали у спиртах зростаючої концентрації [5]. Обезводнені препарати просвітлювали у метиловому ефірі саліцилової кислоти. Просвітлені препарати вивчали під мікроскопом МБИ-1, МБС-2 та фотografували за допомогою цифрової камери Nikon D50. Кількісне морфометричне дослідження лімфомікроциркуляторного русла проводили планіметричним методом з використанням окулярної вимірювальної сітки та лінійки. Вимірювали діаметри сліпих капілярних виростів, діаметри лімфатичних капілярів, діаметри лімфатичних судин, довжину капілярів, які формували капілярні петлі. За результатами проведених вимірювань визначали площу капілярних петель. Також визначали відносний об'єм лімфомікроциркуляторного русла. Одержані результати піддавали математичній обробці з обчисленням середньої M і її дисперсії m . Вірогідність даних оцінювали, використовуючи U -критерій Манна-Уїтні. Для з'ясування особливостей взаємозв'язків калібрів лімфатичних капілярів та відносним об'ємом лімфомікроциркуляторного русла ми використали метод попарної лінійної кореляції.

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Сітка лімфатичних капілярів слизової оболонки порожнини рота є різною і залежить від особливостей її структури на наявності підслизистого шару. Початкові відділи сітки лімфатичних капілярів усіх ділянок слизової оболонки розміщені у її власній пластинці як у сосочках, так і в проміжках між ними. Вони починаються сліпими капілярними виростами, діаметр яких у ділянці ясен становить (20,18±0,17) мкм, у ділянці губ (22,23±0,22) мкм, щоки – (21,09±0,15) мкм (табл. 1).

Зливаючись та анастомозуючи між собою, вони формують капілярні петлі. Переріз капілярів також у різних ділянках є різним. Найширшими є лімфатичні капіляри губ, діаметр яких складає (32,26±0,22) мкм. Просвіт лімфатичних капілярів ділянки щоки є меншим на 3,83 %, а у ділянці ясен на 14,64 %. Особливостями капілярних петель є їхня щільність, яку можна представити у вигляді площі капілярної петлі. Якщо площа капілярних петель ділянки губ та щоки майже однакова, то аналогічний параметр у ділянці ясен є меншим на 6,4 %. Капілярні петлі частіше в яснах є неправильною багатокутною або овальною форми. Найбільшою щільністю капілярного лімфатичного русла є у ділянці ясен і переважає над аналогічними параметрами щоки на 4,3 % та на 20,0 % ділянки губи. Лімфа-

Таблиця 1. Морфометрична характеристика лімфомікроциркуляторного русла різних відділів порожнини рота при механічній жовтяниці ($M \pm m$)

Досліджуваний параметр	Ділянка дослідження	Контроль	Тривалість механічної жовтяниці			
			3 доба	7 доба	14 доба	28 доба
Діаметр сліпих капілярних виростів (мкм)	Губа	22,23±0,22	24,42±0,17*	27,42±0,24***	29,51±0,52***	19,02±0,14***
	Щока	21,09±0,15	22,63±0,25*	25,44±0,20***	27,35±0,25***	19,14±0,15***
	Ясна	20,18±0,17	23,51±0,25**	27,08±0,15***	30,49±0,40***	18,01±0,15***
Діаметр капілярів (мкм)	Губа	32,26±0,22	35,72±0,24**	38,61±0,26***	39,05±2,62***	29,22±0,32***
	Щока	31,07±0,17	33,58±0,26**	35,74±0,27***	37,83±0,32***	28,40±0,41***
	Ясна	28,14±0,22	32,70±0,23**	37,11±0,52***	40,08±0,52***	24,27±0,37***
Площа капілярних петель (мм ²)	Губа	0,217±0,018	0,246±0,002**	0,251±0,001***	0,232±0,001***	0,207±0,001**
	Щока	0,217±0,001	0,223±0,001***	0,238±0,001***	0,210±0,001***	0,201±0,001***
	Ясна	0,204±0,002	0,228±0,001**	0,237±0,002***	0,212±0,001***	0,193±0,001***
Відносний об'єм лімфомікроциркуляторного русла	Губа	0,20±0,002	0,240±0,005**	0,280±0,004***	0,250±0,002***	0,160±0,002**
	Щока	0,23±0,005	0,240±0,002	0,260±0,005**	0,250±0,002**	0,170±0,002***
	Ясна	0,24±0,005	0,260±0,002***	0,290±0,005***	0,280±0,002***	0,160±0,002***
Діаметр лімфатичних судин (мкм)	Губа	68,07±0,22	71,52±0,25***	78,43±0,21***	83,87±0,50***	61,72±0,37***
	Щока	67,10±0,18	69,74±0,25***	72,52±0,30***	75,02±0,50***	56,29±0,40***
	Ясна	73,29±0,22	78,32±0,30***	81,04±0,47***	86,49±0,41***	61,71±0,51***

Примітка. – * $p < 0,05$; – ** $p < 0,01$; – *** $p < 0,001$ порівняно з контрольними величинами, отриманими в інтактних тварин.

тичні капіляри часто розташовуються поряд з елементами гемомікроциркуляторного русла. У всіх досліджуваних ділянках є велика кількість лімфатичних капілярів та судин зі сліпими, пальцеподібної форми випинаннями та виростами. Багато з них за формою нагадують бруньки дерев, що вказує на те, що дані ділянки можуть бути зонами росту. Зливаючись, лімфатичні капіляри формують лімфатичні судини, діаметр просвіту яких знаходиться в межах від $(68,07 \pm 0,22)$ мкм до $(73,29 \pm 0,22)$ мкм.

Експериментальне відтворення обтураційного холестазу сприяло розвитку загального холемічного стану, який призводив до структурних та морфологічних змін у слизовій оболонці порожнини рота. Вже на 3 добу спостерігалися явища набряку, які мали місце у всіх досліджуваних ділянках. Лімфатичне русло на такі ендogenous подразники та внутрішні ендотоксини впливи також відповідали своєю структурною перебудовою. При цьому просвіти сліпих капілярних виростів збільшувалися у ділянці губ на 9,85 %, а в ділянці ясен на 16,5 %. Темп приросту просвіту капілярного русла у ділянці губ становив 10,7 %, ділянці щоки – 8,07 %, ясен – 16,28 %. Зростала площа капілярних петель у ділянці ясен з $(0,204 \pm 0,002)$ мм² до $(0,228 \pm 0,001)$ мм² у ділянці губ з $(0,217 \pm 0,018)$ мм² до $(0,246 \pm 0,002)$ мм². Зміна просвіту та площі капілярного лімфатичного русла у ділянці губ та щік має прямий лінійний кореляційний зв'язок із відносним об'ємом лімфомікроциркуляторного русла. Коефіцієнт кореляції в ділянці ясен становить $r=+0,43 \pm 0,01$.

При тижневій механічній жовтяниці продовжували зростати процеси ремоделювання лімфомікроциркуляторного русла. Площа капілярних петель у слизовій оболонці губ розширювалася на 15,67 % і переважала над контрольними величинами з високим рівнем статистичної значущості ($p < 0,001$), а у ділянці ясен на 16,18 % ($p < 0,001$). Недивлячись на розширення площі капілярних петель, яке формувалося у зв'язку з розвитком набряково-інфільтративних процесів, питома вага лімфомікроциркуляторного русла продовжувала зростати і переважала над контрольними величинами від 13,04 % у ділянці щік до 40 % в ділянці губ ($p < 0,001$) (рис. 1).



Рис. 1. Лімфатичне русло слизової оболонки верхньої щури на 7 добу експериментальної механічної жовтяниці: 1 – розширена лімфатична судина; 2 – драбинчастої форми петлі лімфатичних капілярів. Наливка масою Герота. $\times 70$.

Двотижневий холестаза сприяв найвиразнішим адаптаційним процесам ремоделювання лімфомікроциркуляторного русла. У даний термін механічної жовтяниці серед елементів лімфатичних капілярів спостерігалися аневризматичні розширення стінок, нерівномірність просвіту, розширення міжклітинних зв'язків серед клітин стінки. У слизовій оболонці губ діаметр лімфатичних капілярів становив $(39,05 \pm 2,62)$ мкм при контролі $(32,26 \pm 0,22)$ мкм ($p < 0,001$), ясен – $(40,08 \pm 0,52)$ при контролі $(28,14 \pm 0,22)$ мкм ($p < 0,001$).

Широко виражені дилатаційні процеси у лімфатичних капілярах та сліпих капілярних виростах (рис. 2) поєднувалися зі зменшенням площі капілярних петель та щільності лімфатичного русла загалом. Площа капілярних петель, порівняно з тижневим терміном холемії, зменшилася на 8,19 % в слизовій оболонці губ, щоки – на 13,4 %, ясен – на 11,79 %. Темп зменшення питомої ваги лімфатичного русла у ділянці губ складав 12,0 %, щоки – 4,01 %, ясен – 3,57 %. Лімфатичні судини, які виявлялися у слизовій оболонці досліджуваних ділянок залишалися розширеними. Їхній хід часто був змієподібно зміненим. Стінки лімфатичних судин нерівномірної товщини, часто з аневризматичними розширеннями. Діаметр лімфатичних судин у ділянці губ переважав контрольні дані у 1,23 раза, щоки – 1,12 раза, ясен – 1,10 раза.

При місячній тривалості механічної жовтяниці до дистрофічно-деструктивних процесів у слизовій оболонці порожнини рота приєднувалися склеротичні та атрофічні зміни. Останні мали безпосередній зв'язок зі станом лімфатичного русла. У тварин даної експериментальної групи просвіт сліпих капілярних петель зменшувався у ділянці губи до $(19,02 \pm 0,14)$ мкм і його величини були меншими від контрольних величин, встановлених в інтактних тварин, на 16,87 % ($p < 0,001$), у ділянці щоки до $(19,14 \pm 0,15)$ мкм ($p < 0,001$), тобто на 10,18 %, у ділянці ясен до $(18,01 \pm 0,15)$ мкм, тобто на 12,04 % ($p < 0,001$). Аналогічні дані отримано і при морфометричному аналізі лімфатичних капілярів, діаметри яких були меншими від контролю від 9,40 % у слизовій оболонці щоки до 15,94 % у слизовій оболонці ясен ($p < 0,001$). Поряд зі зменшенням просвітів лімфатичних капілярів ($p < 0,001$) та лімфатичних су-

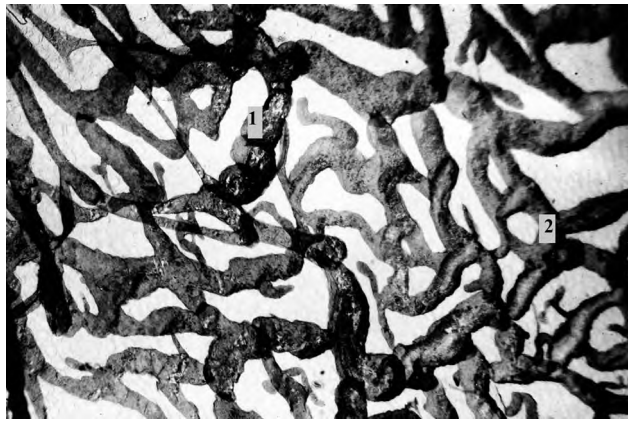


Рис. 2. Лімфатичне русло слизової оболонки ясен щури на 14 добу експериментальної механічної жовтяниці: 1 – розширені лімфатичні капіляри; 2 – різні форми петлів лімфатичних капілярів. Наливка масою Герота. $\times 140$.

дин ($p < 0,001$) зменшилася площа капілярних петель, які достовірно у всіх досліджуваних ділянках були меншими від контрольних параметрів інтактних тварин ($p < 0,001$). Часто капілярні лімфатичні петлі були розірваними, неправильної форми. Сліпі капілярні вирости часто мали загострену форму або визначалися у вигляді ниткоподібних слідів (рис. 3). Відносний об'єм лімфомікроциркуляторного русла у ділянці слизової оболонки губ був меншим від контролю на 25,0 %, у ділянці щоки на 35,29 % та на 49,7 % у ділянці ясен.

Отже, найбільші процеси редукції, склерозування та зменшення функціональної здатності лімфатичного русла визначалися у слизовій оболонці ясен. При цьому прослідковувалися чіткі лінійні сильні кореляційні зв'язки між просвітом лімфатичних капілярів та питомою вагою лімфатичного русла у слизовій оболонці ясен $r = +0,84 \pm 0,03$ та слизовій оболонці губ $r = +0,78 \pm 0,02$.

Таким чином, встановлено, що в динаміці протягом першого тижня механічної жовтяниці збільшуються діаметри лімфатичних капілярів та відносний об'єм лімфомікроциркуляторного русла. При двотижневій механічній жовтяниці ємність та густина лімфатичного русла дещо зменшується. При довготривалій механічній жовтяниці (28 днів) у слизовій оболонці порожнини рота настають склеротичні зміни, які проявляються редукцією лімфатичних капілярів та сліпих капілярних виростів, порушенням структури петель лімфатичних капілярів, виразним зменшенням відносного об'єму лімфатичного русла. Найвиразніші зміни характерні для лімфомікроциркуляторного русла слизової оболонки ясен та губ.

ВИСНОВКИ 1. При механічній жовтяниці у лімфомікроциркуляторному руслі слизової оболонки порожнини рота визначаються процеси ремоделювання, які проявляються при тижневому холестазі розширенням лімфатичних капілярів, збільшенням площі їхніх петель, збільшенням відносного об'єму лімфатичного русла.

2. У динаміці механічної жовтяниці (два тижні) процеси дилатації лімфатичного русла поєднуються із зменшенням площі лімфатичних петель та зниженням його питомого об'єму.

3. При місячній тривалості механічної жовтяниці у слизовій оболонці порожнини рота настають склеротичні зміни, які проявляються редукцією лімфатичних капілярів та сліпих капілярних виростів, порушенням

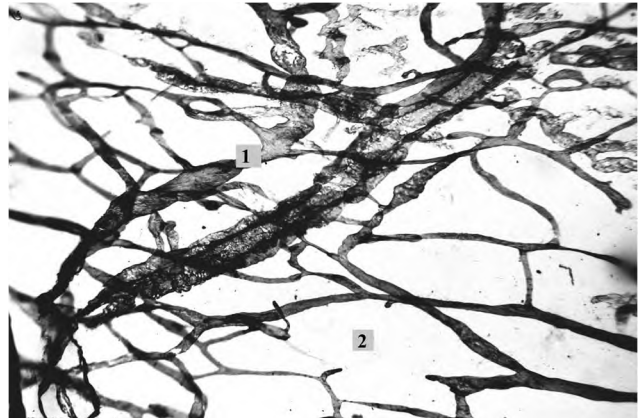


Рис. 3. Лімфатичне русло слизової оболонки щоки щура на 28 добу експериментальної механічної жовтяниці: 1 – нерівномірність просвіту лімфатичної судини; 2 – звуження та облітерація просвіту лімфатичних капілярів. Наливка масою Герота. $\times 70$.

структури петель лімфатичних капілярів, виразним зменшенням відносного об'єму лімфатичного русла. Найвиразніші зміни характерні для лімфомікроциркуляторного русла слизової оболонки ясен та губ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия : руководство / Г. Г. Автандилов // М. : Медицина, 1990. – 384 с.
2. Луценко Н. М. Морфометрична характеристика лімфатичних судин слизової оболонки передніх комірок лабіринту решітчастої кістки людини / Н. М. Луценко // Вісник проблем біології і медицини. – 2004. – № 2. – С. 87–90.
3. Скрипніков М. С. Гістотопографія лімфатичних судин слизової оболонки лабіринту решітчастої кістки людини / М. С. Скрипніков, О. М. Проніна, Н. М. Луценко // Вісник проблем біології і медицини. – 2003. – № 5. – С. 72–73.
4. Твердохліб Н. О. Структурна перебудова кровоносного русла слизової оболонки порожнини рота при експериментальній механічній жовтяниці / Н. О. Твердохліб, А. Г. Шульгай // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2013. – № 3. – С. 6–12.
5. Чернышенко Л. В. Морфология лимфомикроциркуляторного русла / Л. В. Чернышенко, В. С. Котляров, В. Н. Кузьменко // К. : Здоров'я, 1985. – 302 с.
6. Perez M. J. Bile-acid-induced cell injury and protection / M. J. Perez, O. Briz // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 14, № 15. – P. 1677–1689.
7. Tiao M. M. The role of mitochondria in cholestatic liver injury / M. M. Tiao // Chang Gung Med. J. – 2009. – Vol. 32, № 4. – P. 346–353.

Отримано 16.12.13

ГІСТОСТЕРЕОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАСТИН МІОКАРДА ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПІВ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ

ГІСТОСТЕРЕОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАСТИН МІОКАРДА ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПІВ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ – Вивчено динаміку змін гістостереометричних параметрів частин серця в інтактних щурів з різними типами серцевої гемодинаміки. Встановлено, що найвищими гістостереометричними параметрами були при гіперкінетичному типі гемодинаміки, а найнижчими – у тварин з гіпокінетичною гемодинамікою. При цьому у всіх представлених групах спостережень найбільшими були показники у лівому шлуночку, найменшими – у передсердях.

ГИСТОСТЕРЕОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ – Изучена динамика изменений гистостереометрических параметров частей сердца в интактных крыс с разными типами сердечной гемодинамики. Установлено, что самыми высокими гистостереометрические параметры были при гиперкинетическом типе гемодинамики, а самыми низкими – у животных с гипокINETической гемодинамикой. При этом во всех представленных группах исследований наибольшими были показатели в левом желудочке, наименьшими – в предсердиях.

HYSTOSTEREOMETRIC DESCRIPTION OF MYOCARDIUM DEPENDING ON CENTRAL HEMODYNAMICS TYPES – The dynamics of hystostereometric parameters of myocardium of heart chambers of healthy rats with different types of central hemodynamics has been studied. It was established that the highest hystostereometric indices were in case of hyperkinetic hemodynamics type and the least indices were in case of hypokinetic type of hemodynamics. In all groups of observation left ventricle had the biggest indices, and the atriums had the least indices.

Ключові слова: гістостереометрія, частини серця, типи центральної гемодинаміки.

Ключевые слова: гистостереометрия, части сердца, типы центральной гемодинамики.

Key words: hystostereometry, heart chambers, central hemodynamics types.

ВСТУП На сьогодні відомо, що у здорових людей центральна (серцева) гемодинаміка поділяється щонайменше на 3 типи: еукінетичний, гіперкінетичний та гіпокінетичний, серед яких, у свою чергу, розрізняють ще багато варіантів [1–3]. Тобто існує гемодинамічна неоднорідність здорового населення і саме це забезпечує можливість виділення певних гемодинамічних варіантів. Вказаний поділ проводять за основним показником характеристики кровообігу – серцевим індексом (CI), який вираховують за значенням відношення хвилинного об'єму крові до одиниці площі поверхні тіла [2, 4]. Всі значення серцевого індексу поділяють на три частини: найбільше значення CI характеризує гіперкінетичний, найменше – гіпокінетичний, середнє – еукінетичний типи кровообігу.

Дослідження останніх років показали, що різні типи серцевої гемодинаміки характеризуються неоднаковим перебігом патологічних процесів та різними адаптаційними можливостями організму в цілому та серцево-судинної системи зокрема. Незаперечним є той факт, що гемодинамічна диференціація захворювань

необхідна для вибору найраціональніших та ефективних методів їх корекції [4, 5].

Варто зазначити, що робіт, присвячених цій темі, в доступній нам літературі виявилось недостатньо. Відсутні відомості про взаємозв'язки між типами серцевої гемодинаміки і структурними змінами в міокарді різних частин серця.

Метою дослідження стало вивчити гістостереометричну характеристику частин серця в експериментальних тварин з різними типами центральної гемодинаміки. Визначити взаємозв'язки між типами серцевої гемодинаміки та кардіометричними параметрами частин серця дослідних тварин на тканинному рівні структурної організації.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Матеріалом для дослідження стали серця 36 інтактних практично здорових статевозрілих білих щурів-самців масою 182,0–190,0 г, яких відповідно до трьох типів гемодинаміки поділили на групи по 12 тварин у кожній. До першої групи належали щури з гіпокінетичним, до другої – з еукінетичним і до третьої – з гіперкінетичним типами центральної гемодинаміки. Усі тварини знаходилися у звичайних умовах віварію, на повноцінному харчуванні, без обмеження питної води. Евтаназію білих щурів здійснювали шляхом кровопускання в умовах тіопентал-натрієвого наркозу. Поділяли тварин на групи залежно від типів серцевої гемодинаміки за допомогою реографії.

При проведенні кардіометрії враховували наступні морфометричні параметри: діаметр кардіоміоцитів шлуночків та передсердь (ДКМЛШ, ДКМПШ, ДКМЛП, ДКМПП); діаметр їхніх ядер (ДЯЛШ, ДЯПШ, ДЯЛП, ДЯПП); відносні об'єми кардіоміоцитів, капілярів, строми та пошкоджених кардіоміоцитів усіх камер серця (ВОКМЛШ, ВОКМПШ, ВОКМЛП, ВОКМПП; ВОКЛШ, ВОКПШ, ВОКЛП, ВОКПП; ВОСТЛШ, ВОСТПШ, ВОСТЛП, ВОСТПП; ВОПКМЛШ, ВОПКМПШ, ВОПКМЛП, ВОПКМПП); ядерно-цитоплазматичні відношення (ЯЦВЛШ, ЯЦВПШ, ЯЦВЛП, ЯЦВПП); стромально-кардіоміоцитарні відношення (СТКМВЛШ, СТКМВПШ, СТКМВЛП, СТКМВПП); капілярно-кардіоміоцитарні відношення (ККМВЛШ, ККМВПШ, ККМВЛП, ККМВПП). Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Результати гістостереометричної оцінки відділів серця дослідних тварин представлено у таблиці.

Результати аналізу наведених показників встановили, що ДКМЛШ найменшим виявився у дослідних тварин з гіпокінетичним типом гемодинаміки і склав (14,60±0,24) мкм, а найбільшим – при гіперкінетичному типі гемодинаміки – (15,30±0,24) мкм. Необхідно вказати, що між цими цифровими величинами не було встановлено статистично достовірної (p<0,05) різниці й останній морфометричний параметр

Таблиця. Гістостереометрична характеристика відділів серця дослідних тварин ($M \pm m$)

Показник	Група спостереження			p_1	p_2
	перша	друга	третья		
ДКМЛШ (мкм)	14,60±0,24	15,03±0,24	15,30±0,24	Г0,05	>0,05
ДЯЛШ (мкм)	5,36±0,09	5,42±0,06	5,60±0,06	Г0,01	Г0,05
ЯЦВЛШ	0,135±0,004	0,130±0,003	0,133±0,005	>0,05	>0,05
ВОКМЛШ (%)	84,90±1,50	85,20±1,30	85,50±1,50	>0,05	>0,05
ВОКЛШ (%)	5,20±0,09	5,21±0,08	5,23±0,08	>0,05	>0,05
ВОСТЛШ (%)	9,90±0,18	9,59±0,12	9,27±0,15	<0,01	>0,05
ККМВЛШ	0,0612±0,0012	0,0611±0,0015	0,0612±0,0013	>0,05	>0,05
СТКМВЛШ	0,1770±0,0027	0,1740±0,0024	0,1730±0,0027	>0,05	>0,05
ВОПКМЛШ (%)	1,92±0,05	1,90±0,05	1,90±0,06	>0,05	>0,05
ДКМПШ (мкм)	13,10±0,24	13,58±0,17	13,90±0,27	<0,05	>0,05
ДЯПШ (мкм)	4,90±0,06	5,10±0,06	5,26±0,09	<0,01	>0,05
ЯЦВПШ (мкм)	0,139±0,003	0,142±0,004	0,143±0,003	>0,05	>0,05
ВОКМПШ (%)	84,40±1,50	84,50±1,52	84,60±1,70	>0,05	>0,05
ВОКПШ (%)	5,40±0,06	5,40±0,08	5,40±0,06	>0,05	>0,05
ВОСТПШ (%)	10,20±0,15	10,10±0,12	10,20±0,15	>0,05	>0,05
СТКМВПШ	0,1840±0,0029	0,1830±0,0021	0,1820±0,0028	>0,05	>0,05
ККМВПШ	0,0642±0,0017	0,0640±0,0013	0,0641±0,0019	>0,05	>0,05
ВОПКМПШ (%)	1,90±0,06	1,88±0,04	1,90±0,06	>0,05	>0,05
ДКМЛП (мкм)	9,56 ± 0,18	9,62 ± 0,16	9,72 ± 0,14	>0,05	>0,05
ДЯЛП (мкм)	3,74±0,06	3,73±0,06	3,84±0,04	>0,05	>0,05
ЯЦВЛП	0,152±0,005	0,153±0,003	0,156±0,004	>0,05	>0,05
ВОКМЛП (%)	83,99±2,39	84,42±1,99	84,09±2,06	>0,05	>0,05
ВОКЛП (%)	5,81±0,12	5,80±0,21	5,83±0,15	>0,05	>0,05
ВОСТЛП (%)	10,39±0,22	10,20±0,24	93,97±0,21	>0,05	В0,01
ККМВЛП	0,0693±0,0012	0,0690±0,0093	0,0692±0,0012	>0,05	>0,05
СТКМВЛП	0,188±0,006	0,190±0,004	0,188±0,006	>0,05	>0,05
ВОПКМЛП (%)	1,98±0,06	1,95±0,06	2,10±0,09	>0,05	>0,05
ДКМПП (мкм)	8,80±0,12	8,85±0,15	8,96±0,12	>0,05	>0,05
ДЯПП (мкм)	3,46±0,06	3,50±0,07	3,52±0,07	>0,05	>0,05
ЯЦВПП	0,155±0,005	0,156±0,003	0,154±0,004	>0,05	>0,05
ВОКМПП (%)	82,20±2,14	83,90±2,10	84,10±2,36	>0,05	>0,05
ВОКПП (%)	5,63±0,12	5,60±0,15	5,66±0,06	>0,05	>0,05
ВОСТПП (%)	12,17±0,27	10,50±0,21	10,24±0,22	<0,01	>0,05
ККМВПП	0,0685±0,0011	0,0670±0,0015	0,0673±0,0019	>0,05	>0,05
СТКМВПП	0,210±0,011	0,192±0,004	0,189±0,005	>0,05	>0,05
ВОПКМПП (%)	1,90±0,06	1,94±0,06	2,10±0,09	>0,05	>0,05

Примітки: p_1 – різниця між цифровими величинами третьої та першої груп;
 p_2 – різниця між показниками третьої та другої груп спостережень.

переважав над попереднім на 4,8 %. У щурів з еукінетичним типом гемодинаміки даний показник дорівнював (15,03±0,24) мкм.

ДЯЛШ у першій групі спостереження досягали (5,36±0,09) мкм, у другій – (5,42±0,06) мкм, а в третій – (5,60±0,06) мкм. Необхідно зазначити, що невідлячилось на різницю просторових характеристик КМЦ та їхніх ядер у досліджуваних групах тварин, ЯЦВ у них були однакови і відповідно дорівнювали 0,135±0,004, 0,130±0,003, 0,133±0,005). Знайдене свідчило про стабільність клітинного структурного гомеостазу в КМЦ [7].

ВОКМ в усіх групах спостережень був найбільшим і коливався від 84,9 до 85,5 %. Аналогічний морфометричний параметр строми був значно меншим і знаходився у межах 9,27–9,90 %. Найменшим при цьому виявився ВОК, який у досліджуваних групах коливався від 5,20 до 5,23 %. Капілярно-кардіоміоцитарні та стромально-кардіоміоцитарні відношення у першій, другій та третій групах між собою майже не відрізнялися, що вказувало на стабільність тканинного гомеостазу [7] при різних типах гемодинаміки.

ВОПКМ у всіх трьох групах знаходився в межах від 1,90 до 1,92 %. Виявлення пошкоджених карді-

оміоцитів ЛШ у практично здорових тварин можна пояснити апоптозом – запрограмованою смертю клітин [7].

Аналогічні явища встановлені при гістостереометрії гістологічних препаратів міокарда ПШ дослідної групи білих щурів. При цьому слід відмітити, що ДКМПШ був меншим порівняно з лівим. Так, у тварин з гіпокінетичним типом гемодинаміки даний морфометричний параметр вказаного відділу серця дорівнював (13,10±0,24) мкм, а в цих же щурів у ЛШ він досягав (14,60±0,24) мкм. Встановлено, що різниця між наведеними цифровими величинами виявилася статистично достовірною ($p < 0,01$). Розміри ядер кардіоміоцитів лівого та правого шлуночків інтактних тварин також відрізнялися між собою. Так, у названих спостереженнях ДЯПШ дорівнював (4,90±0,06) мкм, а лівого – (5,36±0,09) мкм. При цьому остання цифрова величина у 1,09 раза переважала над попередньою та статистично достовірно від неї відрізнялася ($p < 0,01$). Разом з тим, різниці між ЯЦВ у кардіоміоцитах лівого та правого шлуночків не знайдено ($p > 0,05$).

ВОКМПШ при гіпокінетичному типі гемодинаміки був дещо меншим порівняно з лівим. Так, в остан-

ньому названий морфометричний параметр складав $(84,90 \pm 1,50)$ %, а у правому – $(84,40 \pm 1,50)$ %. Остання цифрова величина виявилася меншою від попередньої всього на 0,6 %. При цьому ВОКПШ переважав на 3,8 %, порівняно з лівим, а ВОСТПШ – на 3,0 %. Необхідно вказати, що статистично достовірної різниці між наведеними цифровими величинами досліджуваних камер серця не встановлено.

Не знайдено суттєвої різниці між капілярно-кардіоміоцитарними та стромально-кардіоміоцитарними співвідношеннями у лівому та правому шлуночках, хоча вказані морфометричні показники дещо домінували в останньому. Так, у першій групі спостереження вони переважали відповідно на 4,9 та 3,9 %, а у другій – на 4,7 та 5,1 %, в третій – на 4,7 та 5,2 %.

Гістостереометрією мікропрепаратів лівого та правого передсердь інтактних щурів встановлено, що найбільший відносний об'єм займали КМЦ, дещо менший – сполучна тканина і найменший – капіляри. Необхідно зазначити, що у передсердях спостерігали деяке збільшення відносного об'єму капілярів, стромі і зменшення відносного об'єму кардіоміоцитів порівняно із шлуночками серця. Так, у першій групі спостереження ВОКМЛП склав $(83,99 \pm 2,39)$ %, ВОК – $(5,81 \pm 0,12)$ %, ВОСТ – $(10,39 \pm 0,22)$ %, а у ЛШ тих же спостережень відповідно – $(84,90 \pm 1,50)$ %, $(5,20 \pm 0,09)$ % і $(9,90 \pm 0,18)$ %. При цьому різниця між відносними об'ємами капілярів у названих відділах серця виявилася суттєвою ($p < 0,01$). Аналогічну різницю встановлено також між капілярно-кардіоміоцитарними відношеннями у ЛП та ЛШ. Разом з тим, між відносними об'ємами сполучної тканини і стромально-кардіоміоцитарними відношеннями у названих відділах серця вираженої різниці ($p > 0,05$) не знайдено. Майже аналогічні явища спостерігали у ПП.

Діаметри кардіоміоцитів лівого та правого передсердь були значно меншими порівняно із шлуночками. Так, ДКМЛП у першій групі спостереження складав $(9,56 \pm 0,18)$ мкм, а у ЛШ цієї ж групи – $(14,60 \pm 0,24)$ мкм. Різниця між наведеними цифровими величинами виявилася статистично достовірною. При цьому ДКМЛП був меншим від аналогічного морфометричного параметра ЛШ у 1,5 раза. Розміри ядер також істотно відрізнялися між собою $(3,74 \pm 0,06)$ і $(5,36 \pm 0,09)$ мкм, $p < 0,01$. Неоднаковими були ЯЦВ у кардіоміоцитах цих відділів серця. Так, у серцевих м'язових клітинах ЛШ даний морфометричний показник дорівнював $0,135 \pm 0,004$, а у ЛП – $0,152 \pm 0,005$. Виявлено суттєву різницю ($p < 0,05$) між наведеними цифровими величинами і останній морфометричний показник переважав над попереднім на 12,5 %. Останнє свідчило, що у КМЦ передсердь ядро займає більшу частину їхнього об'єму порівняно із шлуночками серця.

ДКМПП досліджуваної групи дорівнював $(8,80 \pm 0,12)$ мкм. Дана цифрова величина виявилася меншою від аналогічної ЛП на 7,9 %. ДЯПП складав $(3,46 \pm 0,06)$ мкм, а ЯЦВ – $(0,155 \pm 0,005)$. Останній морфометричний параметр майже не відрізнявся від аналогічного у ЛП – $0,152 \pm 0,005$.

Необхідно зазначити, що досліджені та описані гістостереометричні показники лівого та правого передсердь суттєво не відрізнялися від аналогічних параметрів другої та третьої груп спостереження.

ВИСНОВКИ 1. Проведена оцінка гістостереометричних характеристик частин серця інтактних білих щурів показала, що у всіх представлених групах спостережень найбільшими гістостереометричні показники були у лівому шлуночку, дещо меншими – в правому шлуночку і найменшими – у передсердях. При цьому найвищими вказані параметри були при гіперкінетичному типі гемодинаміки, а найнижчими – при гіпокінетичному типі гемодинаміки. Вищесказане підтверджується і аналізом відносних показників (ВОКМ, ВОК, ВОСТ, ВОПКМ).

2. Кардіометричні параметри частин серця дослідних тварин на органному та тканинному рівнях структурної організації залежать від типів гемодинаміки.

Перспективи подальших досліджень Встановлення взаємозв'язків між типами серцевої гемодинаміки і структурними особливостями будови серця потребує подальшого дослідження для врахування їх при діагностиці, корекції і профілактиці пошкоджень міокарда.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Ткаченко Б. И. Системная гемодинамика и регулируемый в ней параметр / Б. И. Ткаченко // Экспериментальная та клінічна фізіологія і біохімія. – 2000. – № 1. – С. 108–119.
- Epstein F. H. Age and cardiovascular system / F. H. Epstein // Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327. – P. 1735–1739.
- Hemodynamic changes and neurohumoral regulation during development of congestive heart failure in a model of epinephrine-induced cardiomyopathy in conscious rabbits / F. Muders, E. Friedrich, A. Luchner [et al.] // J. Card. Fail. – 1999. – Vol. 5 (2). – P. 109–116.
- Гундаров И. А. О нормативах центральной гемодинамики, определяемых методом тетраполярной грудной реографии / И. А. Гундаров, Ю. Т. Пушкарь, Е. Н. Константинов // Тер. арх. – 1983. – № 4. – С. 26–28.
- Nazar K. Physiological characteristics and hormonal profile of young normotensive men with exaggerated blood pressure to exercise / K. Nazar, N. Kacinba Usciko, N. Ziemba // Clin. Physiology. – 1997. – Vol. 17, № 1. – P. 1–18.
- Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
- Саркисов Д. С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Д. С. Саркисов. – М. : Медицина, 1997. – 448 с.

Отримано 22.11.13

ОСОБЛИВОСТІ ПРО- Й АНТИОКСИДАНТНИХ МЕХАНІЗМІВ ТА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН РОГІВКИ КРОЛЯ ЗА УМОВ МЕХАНІЧНОЇ НЕПРОНИКАЮЧОЇ ТРАВМИ

ОСОБЛИВОСТІ ПРО- Й АНТИОКСИДАНТНИХ МЕХАНІЗМІВ ТА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН РОГІВКИ КРОЛЯ ЗА УМОВ МЕХАНІЧНОЇ НЕПРОНИКАЮЧОЇ ТРАВМИ – В умовах механічної непроникаючої травми у тканині рогівки посилюється ліпопероксидація, порушуються показники ферментативної ланки антиоксидантного захисту, виникають виражені морфологічні зміни, які за інтенсивністю та часом появи відповідають найбільшим відхиленням біохімічних показників.

ОСОБЕННОСТИ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫХ МЕХАНИЗМОВ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯ РОГОВИЦЫ КРОЛЯ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ НЕПРОНИКАЮЩЕЙ ТРАВМЫ – В условиях механической непроникающей травмы в ткани роговицы усиливается липопероксидации, нарушаются показатели ферментативной звена антиоксидантной защиты, возникают выраженные морфологические изменения, которые по интенсивности и времени появления соответствуют самым отклонением биохимических показателей.

FEATURES OF PRO- AND ANTIOXIDANT MECHANISMS AND MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE RABBIT CORNEAL UNDER THE MECHANICAL IMPERMEABLE INJURY – In the conditions of mechanical impermeable injury of the corneal tissue lipoperoxydation increases, indicators of the fermentative link of the antioxidant protection are violated, expressed morphological changes arise, that by the intensity and time of occurrence correspond to the greatest deviation of biochemical parameters.

Ключові слова: антиоксиданти, антиоксидантна система, пероксидне окиснення ліпідів, непроникаюча травма.

Ключевые слова: антиоксиданты, антиоксидантная система, пероксидное окисление липидов, непроникающая травма.

Key words: antioxidants, antioxidant system, lipid peroxidation, impermeable injury.

ВСТУП За умов нормального функціонування організму постійно підтримується динамічна рівновага між про- та антиоксидантними системами. Порушення цієї рівноваги у бік переважання генерації активних форм кисню та їх метаболітів, виснаження антиоксидантної системи та порушення її збалансованості призводять до окиснювального стресу [7, 9, 11]. Вивчення змін співвідношення прооксидантних та антиоксидантних систем у динаміці післятравматичного періоду при непроникаючому пошкодженні рогівки і їх морфологічне підтвердження є важливим завданням сучасної експериментальної офтальмології. Морфологічні зміни ілюструють адекватність вибраної тактики лікування та достовірність діагностичних критеріїв під час лікування.

Метою роботи стало вивчити зміни інтенсивності ліпопероксидації, антиоксидантного захисту та морфологічні відхилення в рогівці кроля в умовах непроникаючого поранення.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експериментальні дослідження проводили на статевозрілих кролях породи шиншила масою від 2,5 до 3,0 кг згідно з дотриманням норм біоетики. Для оцінки патофізіологічних змін у рогівці після непроникаючого її поранення тварини поділили на 3 групи: контрольна група – інтактні тварини (6 кролів); група тварин з непроникаючим пораненням рогівки та консервативним лікуванням, термін спостереження через 3, 7, 10 та 14 діб після травми (24 кролі).

Експериментальну модель пошкодження рогівки відтворювали на обох очах кроля під місцевою анестезією 0,5 % розчином алкаїну та ретробульбарною анестезією 2 % розчином лідокаїну 1,0 мл. Трепаном діаметром 7 мм у верхній половині рогівки наносили концентричну епітеліальну насічку, видаляли епітелій разом з переднім шаром строми товщиною до 0,2 мм. Впродовж терміну спостереження проводили інстиляцію розчину антибіотика фторхінолонового ряду – “Вігамокс” (1 крапля 3 рази на день), корнеопротектора – “Корнерагель” 4 рази на день.

Активність пероксидного окиснення ліпідів оцінювали за вмістом у 10 % гомогенаті рогівки малонового діальдегіду [6], стан антиоксидантної системи – за активністю супероксиддисмутаз [9] і каталази [1].

Для гістологічних досліджень брали рогівку піддослідних тварин на 3, 7, 10 та 14 добу з моменту травми та після лікування консервативним способом. Зразки органа фіксували за загальноприйнятими методиками. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином [12]. Огляд та фотографування мікропрепаратів проводили під мікроскопом Mikros 400 та цифровим фотоапаратом Nikon Cool Pix 4500.

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Зважаючи на дані таблиці 1, на 3 добу в групі тварин з консервативним способом лікування у гомогенаті рогівки кролів рівень МДА зріс, порівняно з контрольною групою, на 7,9 % ($p < 0,05$), СОД – знизилась на 38,8 % ($p < 0,05$), каталаза – зросла на 164,6 %

Таблиця 1. Динаміка вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у гомогенаті рогівки кроля за умов механічної травми та консервативного лікування ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=6)	Механічна травма рогівки			
		3 доба (n=6)	7 доба (n=6)	10 доба (n=6)	14 доба (n=6)
МДА (ммоль·л ⁻¹)	7,67±0,08	8,28±0,16*	8,93±0,20*	8,13±0,08*	7,63±0,13
СОД (%)	44,95±0,51	27,50±0,65*	32,68±0,87*	36,13±0,69*	39,33±0,30*
Каталаза (%)	12,08±0,19	31,97±0,60*	36,85±0,41*	43,42±0,37*	43,9±0,35*

Примітка. * – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи, $p < 0,05$.

($p < 0,05$). За даними світлової мікроскопії, на 3 добу після травми при консервативному способі лікування відмічено ураження багат шарового неороговіваючого епітелію, що проявлялось його стоншенням та нерівномірним покриттям виразкового дефекту. Структура розташування колагенових волокон порушувалась за рахунок появи набряку, часткової інфільтрації лейкоцитами й еозинофілами, та порушення направленості колагенових фібрил (рис. 1).

На 7 добу після травми концентрація МДА зростала максимально – на 16,4 % стосовно групи інтактних тварин ($p < 0,05$). Рівень СОД підвищився на 18,8 % від попереднього терміну спостереження, однак відрізнявся від показника контрольної групи ($p < 0,05$). Концентрація каталази продовжувала зростати та була на 205 % вищою, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Мікроскопічно у досліджуваній тканині спостерігали різке наростання набряку у власній речовині рогівки. Пучки колагенових волокон розшаровувались, деформуючи тканину. Багат шаровий плоский неороговіваючий епітелій залишався стоншеним, його проліферація була незначною. Проте кількість клітин гострого запалення візуально зменшувалась (рис. 2).

На 10 добу спостереження концентрація МДА у гомогенаті рогівки залишалась на 6 % вищою контрольної групи ($p < 0,05$). Рівень СОД та каталази продовжував зростати відповідно на 10,6 та 17,8 %, порівняно з попереднім терміном спостереження, однак статистично достовірно відрізнялись від показників інтактних тварин ($p < 0,05$). Через 10 діб експерименту відмічались ознаки відновлення структури рогівки. В передньому багат шаровому плоскому неороговіваючому епітелії відмічено збільшення шарів епітелію та зміну структури епітеліоцитів. Структура колагенових волокон частково відновлювалась (рис. 3), проте не у всіх тварин. Окремі колагенові волокна залишались різко розшарованими за рахунок набряку. Запальна інфільтрація була мінімізованою.

На 14 добу експерименту рівень МДА вернувся до показника контрольної групи та статистично від нього не відрізнявся ($p > 0,05$). Концентрація СОД продовжувала наближатись до групи інтактних тварин, проте була на 12,5 % нижчою ($p < 0,05$). Каталаза залишалась на високому рівні – на 263,4 % вищою контрольної групи ($p < 0,05$). На 14 добу експерименту гістологічно спостерігався набряк пучків колагенових волокон, що призводило до їх дисконтакції, а також порушенням регенерації багат шарового плоского неороговіваючого епітелію, і проявлялось його гіперплазією (рис. 4).

На основі отриманих даних можна стверджувати, що травматична виразка рогівки супроводжується вираженою інтенсифікацією ПОЛ та зниженням активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту – СОД, зростанням активності каталази. Такий перебіг запального процесу є характерним при багатьох травматичних ураженнях інших локалізацій [4, 2]. Це пов'язано із безпосереднім пошкодженням, розвитком запалення та гіпоксії, на тлі якої відмічається активізація ПОЛ [3]. Морфологічно в ділянці виразки рогівки відмічено порушення співвідношення шарів та відсутність на певних ділянках епітеліального покриття, які найбільше проявлялись на 3 добу. На 7 добу настало потоншення шару епітеліальної тканини, на

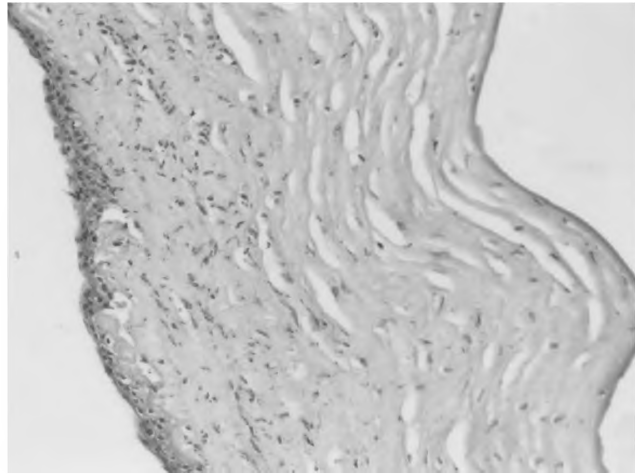


Рис. 1. Стоншення шару багат шарового плоского епітелію, інфільтрація лейкоцитами та еозинофілами, порушення направленості колагенових фібрил тканини рогівки тварини через 3 доби після травматичної ерозії. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 200$.

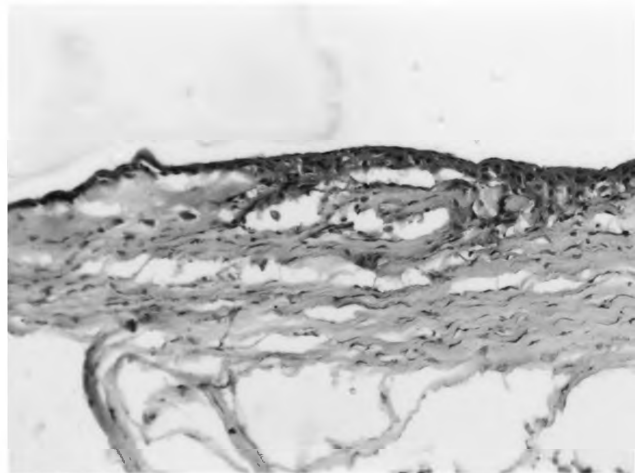


Рис. 2. Зростання шарів переднього багат шарового плоского неороговіваючого епітелію. Часткове відновлення структури колагенових волокон. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 200$.

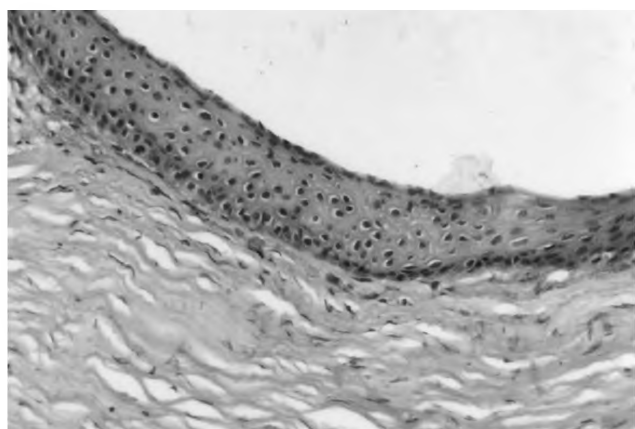


Рис. 3. Виражена проліферація багат шарового плоского неороговіваючого епітелію рогівки, розволокнення пучків колагенових волокон у дослідних тварин на 10 добу після травматичної ерозії. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 200$.

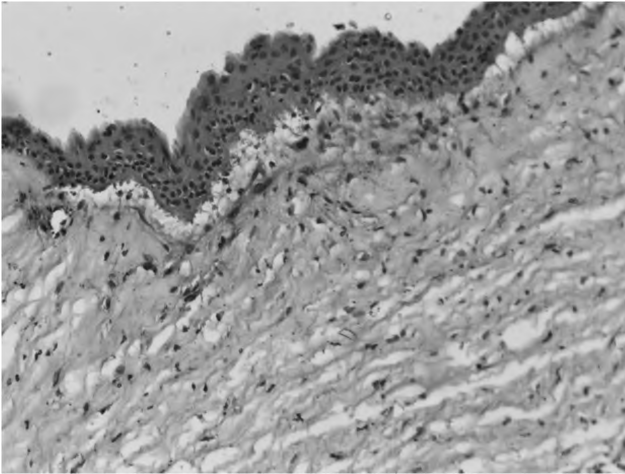


Рис. 4. Гіперплазія багат шарового плоского неороговівуючого епітелію, виражений набряк передньої пограничної мембрани, дисконкомпактація колагенових волокон, незначна запальна інфільтрація тканини рогівки через 14 діб після травматичної ерозії. Забарвлення гематоксиліном і еозинном. $\times 200$.

10 добу – збільшення шарів епітелію та зміна структури епітеліоцитів, на 14 добу з'явилась їх гіперплазія. Боуменова мембрана була видалена під час нанесення травми. В стромі рогівки на 3 добу спостерігали набряк, порушення направленості колагенових фібрил та інфільтрацію лейкоцитами. На 7 добу наростав набряк у власній речовині рогівки. На 10 добу структура колагенових волокон частково відновлювалась. Запальна інфільтрація тканини зменшилась. На 14 добу експерименту гістологічно спостерігали помірний набряк пучків колагенових волокон.

Отримані результати вказують на те, що одним із провідних механізмів вторинного пошкодження рогівки після її механічного пошкодження є поява активних форм кисню, що призводить до зростання ліпопероксидації у тканині рогівки, виснаження активності СОД на тлі стабільного підвищення активності каталази. Проведене морфологічне дослідження рогівки показало, що виявлені морфологічні відхилення за інтенсивністю та часом появи відповідають найбільшій інтенсифікації ПОЛ. Отримані результати слід враховувати при розробці нових способів лікування та кератопротекції при механічному пошкодженні рогівки.

ВИСНОВКИ 1. В умовах експериментального механічного пошкодження рогівки відмічається інтенси-

фікація пероксидного окиснення ліпідів, яка проявляється суттєвим збільшенням у тканині рогівки МДА, виснаженням активності СОД на тлі стабільного підвищення активності каталази. Максимум відхилень настає на 7 та 10 добу.

2. Виявлені біохімічні відхилення супроводжувалися порушенням структури рогівки в ділянці травми, які за ступенем прояву та часом відповідають найбільшим відхиленням біохімічних показників.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Практикум по биохимии / под ред. С. Е. Северина, Т. А. Соловьевой. – М. : Изд-во МГУ, 1989. – С. 160–161.
2. О влиянии антиоксидантов на выраженность эндотоксикоза при экспериментальном перитоните / А. П. Власов, Т. В. Тарасова, Г. Ю. Судакова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2000. – Т. 63, № 6. – С. 58–61.
3. Затковська О. Я. Роль попереднього гострого емоційного стресу в перебігу комбінованої травми в експерименті / О. Я. Затковська, А. А. Гудима // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2011. – № 1 (23). – С. 120–123.
4. Костенко В. С. Возможности плазмафереза в комплексной терапии синдрома эндогенной интоксикации. Новый отечественный аппарат для проточного, фильтрационного плазмафереза АПФ-1 "Гемофер" / В. С. Костенко // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2001. – № 2 (Д). – С. 57–59.
5. Свободнорадикальные процессы в биосистемах : учебн. пособие / Т. Н. Попова, А. Н. Пашков, А. В. Семенихина [и др.]. – 2008. – 192 с.
6. Влияние антиоксидантной и лазерной терапии на состояние мембран эритроцитов при экспериментальном перитоните / Д. В. Срубилин, Д. А. Еникеев, В. А. Мышкин [и др.] // Мед. вестн. Башкортостана. – 2009. – № 2. – С. 102–106.
7. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases / N. Ballatori, S. M. Krance, S. Notenboom [et al.] // Biol. Chem. – 2009. – Vol. 390(3). – P. 191–214.
8. Clinical outcomes of xeno-free allogeneic cultivated limbal epithelial transplantation for bilateral limbal stem cell deficiency / S. Basu, M. M. Fernandez, S. Das [et al.] // Br J Ophthalmol. – 2012, Dec. – Vol. 96 (12). – P. 1504–1509.
9. Brooks D. E. Matrix metalloproteinase inhibition in corneal ulceration / D. E. Brooks, F. J. Ollivier // Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract. – 2004. – Vol. 34, № 3. – P. 611–622.
10. Hara H. Xenotransplantation—the future of corneal transplantation? / Hara H., Cooper D. K. // Cornea. – 2011, Apr. – Vol. 30 (4). – P. 371–378.
11. Nagano T. Differential regulation of collagen degradation by rabbit keratocytes and polymorphonuclear leukocytes / T. Nagano, M. Nakamura, T. Nishida // Curr. Eye Res. – 2002. – Vol. 24, № 3. – P. 240–243.
12. Гистология : учебник для студ. мед.вузов / под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. – изд. 5-е, перераб. и доп. – М. : Медицина, 1999. – 744 с.

Отримано 22.01.14

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ В ПЕЙСМЕЙКЕРНИХ КЛІТИНАХ СЕРЦЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ В ПЕЙСМЕЙКЕРНИХ КЛІТИНАХ СЕРЦЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ – На статевозрілих білих щурах-самцях проведено субмікроскопічні дослідження спеціалізованих кардіоміоцитів провідної системи серця при експериментальному цукровому діабеті. Встановлено деструктивні зміни з боку ультраструктурної організації частини пейсмейкерних клітин у поєднанні з чергуванням інтактних та деструктивно змінених волокон, що може бути однією з причин виникнення активних вогнищ ектопічного аритмогенезу.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЙСМЕЙКЕРНЫХ КЛЕТКАХ СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ – На половозрелых белых крысах-самцах проведены субмикроскопические исследования специализированных кардиомиоцитов проводящей системы сердца при экспериментальном сахарном диабете. Установлены деструктивные изменения со стороны ультраструктурной организации части пейсмейкерных клеток в сочетании с чередованием интактных и деструктивно измененных волокон, что может быть одной из причин возникновения активных очагов эктопического аритмогенеза.

ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN PACEMAKER OF HEART CELLS AT EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS – Submicroscopic studies of specialized cardiomyocytes of cardiac conduction system were performed on mature white male rats with experimental diabetes mellitus. Destructive changes in ultrastructural organization of the pacemaker cells were determined in combination with alternation of intact and destructed fibers. Such changes may be one of the causes of appearance of active lesions of ectopic arrhythmogenesis.

Ключові слова: цукровий діабет, провідна система серця, електронно-мікроскопічні зміни.

Ключевые слова: сахарный диабет, проводящая система сердца, электронно-микроскопические изменения.

Key words: diabetes, cardiac conduction system, ultramicroscopic changes.

ВСТУП Патологія серцево-судинної системи займає провідне місце в структурі ураження всіх органів і систем при цукровому діабеті (ЦД). Вона також є найчастішою причиною смерті хворих на ЦД. Результати, отримані в епідеміологічних дослідженнях, свідчать, що цукровий діабет є незалежним чинником ризику порушення функції серця [1].

Характер кардіальної патології при ЦД різноманітний, доволі часто її проявом є розвиток аритмічного синдрому. Давно відомі випадки раптової смерті осіб з цукровим діабетом при відсутності даних, котрі б свідчили про наявність ішемічної хвороби серця, що часто асоційовано з ургентними аритміями [2, 3].

Однак морфологічні основи та багатофакторні патогенетичні механізми аритмічного синдрому при цукровому діабеті в даний час вивчено недостатньо. Дефіцит ґрунтовних теоретичних досліджень з цих питань зумовлює необхідність більш ширшого розгляду проблеми етіології аритмій і блокад при цукровому діабеті з встановленням їх морфологічного базису, визначенням ролі провідної системи серця у їх генезі

з метою розробки ефективних профілактичних та лікувальних заходів [4].

Метою дослідження стало вивчення особливостей ультраструктурних змін у спеціалізованих кардіоміоцитах провідної системи серця при експериментальному цукровому діабеті.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми відтворювали експериментальну модель цукрового діабету шляхом інтраперитонеальної одноразової ін'єкції алоксану в дозі 150 мг/кг маси тіла тваринам у 3-місячному віці, що згідно з рекомендаціями [5], є еквівалентом 14-річного віку людини. Всім тваринам перед виведенням з експерименту проводили електрокардіографічне дослідження на електрокардіографі ЕК1Т-03М2 при швидкості руху стрічки 100 мм/с в II стандартному відведенні, а також визначення прихованої аритмогенної активності міокарда шляхом введення 0,1 % офіцінального розчину АТФ у дозі 1 мг/кг при постійній реєстрації ЕКГ до відновлення синусового ритму. З появою вузлового ритму в діастолічній фазі у частини тварин з експериментальним ЦД реєстрували ектопічні комплекси. Виведення тварин з експерименту проводили шляхом декапітації, через 4 тижні з моменту індукції діабету, під інтраперитонеальним тіопенталовим наркозом у дозі 1,5 мл/кг маси тіла. Забір матеріалу та обробку шматочків субендокардіальних відділів лівого шлуночка серця та синусно-передсердного вузла (СПВ) для субмікроскопічних досліджень здійснювали згідно з загальноприйнятою методикою [6]. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі LKB-3, контрастували та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К. Синусно-передсердний вузол знаходили з урахуванням його топографії [7].

Усі втручання та забій тварин проводили із дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті досліджень напівтонких зрізів СПВ інтактних тварин встановлено, що топографо-анатомічно вузол розташовується вздовж артерії. Центральну частину вузла складають скупчення спеціалізованих одноядерних кардіоміоцитів витягнутої веретеноподібної форми, які тісно прилягають один до одного, формуючи групи, котрі покриті загальною сполучнотканинною оболонкою. Довга вісь нодальних клітин, як правило, скерована перпендикулярно до осі артерії СПВ. Периферична частина вузла представлена двома морфологічними типами спеціалізованих кардіоміоцитів: світлими та темними. За своїми морфологічними характеристиками світлі клітини

ни нагадують центронодальні клітини, а темні – ближчі за структурою до робочих атріальних кардіоміоцитів.

На ультраструктурному рівні кардіоміоцити центральної частини СПВ також мають видовжену або веретеноподібну форму, містять одне крупне, округле або овальне ядро. У просвітленій саркоплазмі характерною є наявність обширних ділянок, в яких електронно-мікроскопічно не спостерігається будь-яких ультраструктур. У навколядерній зоні розміщені диктіосоми пластинчастого комплексу Гольджі, поблизу яких виявляються поодинокі ендокринні секреторні гранули. Міоцити СПВ характеризуються малою кількістю неупорядковано розміщених, переплетених між собою міофібрил, міофібрили – короткі, зазвичай представлені лише декількома саркомерами, їх просторова орієнтація не пов'язана із довгою віссю клітин. У цитоплазмі виявляються поодинокі гранули глікогену, визначається незначна кількість вільних рибосом та різноманітного розміру мітохондрії. На периферії клітини добре виражена піноцитозна активність, а також розміщуються каналці ендоплазматичної сітки, які своїми термінальними відділами утворюють контакти із сарколемою. Плазмолема клітин СПВ у деяких ділянках утворює широкі та глибокі тунелоподібні інвагінації, але не формує Т-трубочок. Наявність вищевказаних інвагінацій збільшує поверхню саркоплазми. Центронодальні кардіоміоцити переважно формують контакти за типом "кінець в кінець".

Периферичні відділи ПСС щурів контрольної групи на напівтонких зрізах представлені групами клітин, які на поперечному зрізі мають значно більший діаметр, порівняно з скоротливими кардіоміоцитами, та розміщені в оточенні прошарків сполучної тканини переважно субендокардіально. При ультраструктурному дослідженні встановлено, що волокна Пуркінє містять крупніші, порівняно з оточуючим скоротливим міокардом, ядра, а в цитоплазмі спостерігається добре розвинута сітка цистерн і каналів ендоплазматичної сітки. На периферії саркоплазми розміщені поодинокі групи міофібрил, які мають неправильний гвинтоподібний хід та часто перехрещуються між собою. Між хаотично розміщеними пучками міофібрил спостерігається невелика кількість мітохондрій різного розміру, а в цитоплазмі дифузно розміщені невеликі скупчення гранул глікогену.

Ми провели аналіз ультраструктурних змін в спеціалізованих кардіоміоцитах СПВ тварин з експериментальним ЦД, у яких виявляли передсердні аритмії. Найпомітніші зміни ультраструктурних компонентів пейсмейкерних клітин СПВ при ЦД спостерігались з боку апарату енергетичного забезпечення діяльності клітини. Основна маса мітохондрій знаходиться в стані вираженого набряку, кількість крист у них зменшена, матрикс, як правило, вимитий, також спостерігається руйнування зовнішньої мембрани органел. В оточенні мітохондрій спостерігаються значні скупчення гранул глікогену та ліпідних включень, що є відображенням порушення вуглеводного та ліпідного обміну. Відзначено значне розширення цистерн ендоплазматичної сітки, що зумовлює порушення функціонування іонних насосів та нагромадження в цитозолі

надлишку кальцію. Ядра пейсмейкерних клітин мали неправильну форму із звивистою нуклеоломою та маргінацією хроматину. Містили доволі крупні ядерця, що свідчить про їх активне функціонування. З боку міофібрилярного апарату поблизу сарколеми відмічався вогнищевий лізис. У цитоплазмі спостерігалось збільшення загальної кількості секреторних гранул, причому основна маса з них локалізується у навколядерній зоні, а кількість гранул поблизу плазматичної мембрани помітно зменшена. Мали місце ознаки внутрішньоклітинного набряку, а в частині спеціалізованих кардіоміоцитів виявлялись ліпофусцинові гранули.

Ультраструктурне дослідження волокон Пуркінє у тварин з експериментальним ЦД за наявності шлуночкових розладів ритму та провідності показало, що деструктивні зміни у групах спеціалізованих кардіоміоцитів мають осередковий характер. З боку мітохондрій визначались мікромітохондріоз з вираженим поліморфізмом, набряк та руйнування крист. Метаболічні порушення проявлялися значним нагромадженням глікогену та ліпідних включень. Особливо багато скупчень гранул глікогену поблизу мітохондрій, що можна розцінити як додаткову морфологічну ознаку порушення енергетичної та метаболічної функції цих органел. У навколядерній зоні спеціалізованих кардіоміоцитів спостерігались нерівномірне розширення перинуклеарних цистерн, вакуолізація елементів саркоплазматичної сітки, комплексу Гольджі. У ядрах кардіоміоцитів визначались ознаки вакуолоподібної дегенерації, ознаки каріопікнозу, так і набряку нуклеоплазми. На периферії клітини спостерігалось різке стоншення та розшарування міофібрил.

Однак слід зазначити мозаїчність змін в окремих волокнах. Частина волокон залишалася практично незмінною, містила мітохондрії, котрі мали електронно-щільний матрикс, добре виражені кристи, збережену зовнішню та внутрішню мембрану, що свідчить про їх активне функціонування для забезпечення енергетичних потреб іонних насосів. У цитоплазмі таких волокон також спостерігали значне нагромадження гранул глікогену.

ВИСНОВКИ 1. Аналіз ультраструктурної організації клітин СПВ та волокон Пуркінє ЛШ при експериментальному ЦД виявив значні деструктивні зміни з боку ядра, мітохондрій, міофібрилярного апарату та ендоплазматичної сітки, зміни кількості та локалізації секреторних гранул у клітинах СПВ, а також нагромадження глікогену і ліпідних включень у спеціалізованих кардіоміоцитах тварин з розладами серцевого ритму і провідності.

2. Відмічено мозаїчність змін в окремих волокнах, а саме: чергування інтактних та деструктивно змінених волокон, що може бути однією з причин виникнення активних вогнищ ектопічного аритмогенезу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гончар І. В. Порушення вуглеводного метаболізму в міокарді при цукровому діабеті (огляд літератури та результати власних досліджень) // Ендокринологія. – 2005. – Т.10, № 2. – С. 238–250.
2. Панова Е. И. Особенности аритмий сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа / Е. И. Панова, К. Г. Корнева // Клиническая медицина. – 2006. – № 7. – С. 21–24.

3. Стронгин Л. Г. Нарушения ритма сердца и метаболический контроль у больных сахарным диабетом 2 типа / Л. Г. Стронгин, К. Г. Корнева, Е. И. Панова // Кардиология. – 2005. – № 11. – С. 46–49.

4. El-Menyar A. A. Dysrhythmia and electrocardiographic changes in diabetes mellitus: pathophysiology and impact on the incidence of sudden cardiac death / A. A. El-Menyar // J. Cardiovasc. Med. – 2006. – № 7(8). – P. 580–585.

5. Гуськова Т. А. Концепция развития лекарственной токсико-

логии / Т. А. Гуськова // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35, № 10. – С. 3–8.

6. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов // Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 362 с.

7. Червова И. А. Морфология основных отделов проводящей системы сердца крысы / И. А. Червова, Е. Р. Павлович // Архив анатомии гистологии и эмбриологии. – 1979. – Т. 77, № 8. – С. 67–77.

Отримано 30.01.14

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

ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ СОЛЯМИ МІДІ ТА ЦИНКУ НА РІВЕНЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ДИНАМІЦІ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ СОЛЯМИ МІДІ ТА ЦИНКУ НА РІВЕНЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ДИНАМІЦІ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ – В експериментах на щурах показано, що хронічна інтоксикація солями міді та цинку в умовах механічної травми різного ступеня тяжкості супроводжується більш вираженим зростанням рівня ендотоксикозу, порівняно із неотруєними тваринами, що найбільш виражено після травми середнього ступеня тяжкості через 1, 3 і 7 діб посттравматичного періоду та після тяжкої травми через 1 добу спостереження.

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ СОЛЯМИ МЕДИ И ЦИНКА НА УРОВЕНЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ДИНАМИКЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ – В экспериментах на крысах показано, что хроническая интоксикация солями меди и цинка в условиях механической травмы различной степени тяжести сопровождается более выраженным ростом уровня эндотоксикоза, по сравнению с неотравленным животными, наиболее выражено после травмы средней степени тяжести через 1, 3 и 7 суток посттравматического периода и после тяжелой травмы через 1 сутки наблюдения.

EFFECT OF CHRONIC INTOXICATION SALTS OF COPPER AND ZINC ON LEVEL OF ENDOGENOUS INTOXICATION DYNAMICS MECHANICAL TRAUMA OF VARYING SEVERITY – In experiments on rats chronic intoxication with salts of copper and zinc in terms of mechanical injuries of varying severity is accompanied by a marked increase of the level of endotoxemia compared with neotrueynemy animals, most pronounced after the injury of moderate severity after 1, 3 and 7 days post-traumatic period and after a serious injury after 1 day of observation was shown.

Ключові слова: політравма, молекули середньої маси, хронічна інтоксикація, мідь, цинк.

Ключевые слова: политравма, молекулы средней массы, хроническая интоксикация, медь, цинк.

Key words: polytrauma, average molecular weight, chronic intoxication, copper and zinc.

ВСТУП В умовах екологічної кризи в Україні виникли серйозні проблеми із забрудненням навколишнього середовища солями важких металів. Якщо на території промислових регіонів України (центральний, південний та східний) у ґрунті й воді домінують кадмій, свинець і ⁸⁸стронцій [11], то практично по всій території України, зокрема в непромислових регіонах, превалюють цинк та мідь [8]. Їх хронічне надходження в організм істотно впливає на його загальну реактивність і резистентність та стає одним із визначальних факторів, що модифікує перебіг ряду патологічних процесів.

У структурі смертності останніми роками одне із провідних місць наряду із серцево-судинними й онкологічними захворюваннями зайняв травматизм [15]. При цьому політравма стала основною причиною смерті людей віком до 40 років [12].

У своїх попередніх роботах ми показали, що надмірне надходження в організм солей міді та цинку в умовах механічної травми різного ступеня тяжкості істотно впливає на вираження цитолітичного синдрому [13], поглиблює процеси ліпопероксидації [6]. При

цьому в доступній літературі немає повідомлень про особливості синдрому ендогенної інтоксикації, який належить до провідних механізмів травматичної хвороби [3], в умовах надмірного накопичення іонів міді та цинку в організмі.

Метою роботи стало з'ясувати вплив хронічної інтоксикації солями міді та цинку на рівень ендогенної інтоксикації в динаміці механічної травми різного ступеня тяжкості.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти виконано на 150 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г. Хронічну інтоксикацію сульфатами міді та цинку проводили шляхом щоденного введення у шлунок через зонд їх розчинів у дозі по 5 мг·кг⁻¹ в перерахунку на метал один раз на добу [4]. Через 14 діб в умовах тіопенталонатрієвого знеболювання (40 мг·кг⁻¹ маси тіла) у тварин першої дослідної групи (72 особини) моделювали скелетну травму різної тяжкості: легку – перелом одного стегна; середнього ступеня тяжкості – додатково викликали кровотечу зі стегової вени (20–22 % об'єму циркулюючої крові), яку вводили у паранефральну клітковину для формування гематоми; тяжку травму – додатково ламали суміжне стегно [1]. У другій дослідній групі (72 особини) моделювали скелетну травму без отруєння солями важких металів. Контрольними стали інтактні тварини (6 особин). Тварин виводили з експерименту в умовах тіопенталонатрієвого знеболювання (60 мг·кг⁻¹ маси тіла) через 1, 3 і 7 діб посттравматичного періоду шляхом тотального кровопускання з серця. У крові визначали вміст маркерів ендогенної інтоксикації – фракцій молекул середньої маси (МСМ), які визначали при довжині хвилі 254 і 280 нм [7].

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Як видно з таблиці 1, порівняно із контрольною групою, травма легкого ступеня через 1 добу призвела до збільшення вмісту в крові МСМ₂₅₄ на 23,9 % (p<0,01). Через 3 доби показник зростав і перевищував контрольний рівень на 81,8 % (p<0,001). Через 7 діб він знижувався і ставав істотно меншим від контролю на 16,5 % (p<0,01). Аналогічну динаміку відмічали за величиною досліджуваного показника й у тварин із попередньою інтоксикацією солями міді та цинку – істотних відмінностей між дослідними групами у різні терміни спостереження не відмічали (p>0,05). Звертає на себе увагу той факт, що через 7 діб в отруєних тварин концентрація МСМ₂₅₄ досягала рівня контролю й достовірно не відрізнялася (p>0,05).

При травмі середнього ступеня відхилення були більш вираженими. Вже через 1 добу в неотруєних тварин вміст МСМ₂₅₄ у крові збільшувався на 47,6 % (p<0,001), через 3 доби – у 2,07 раза (p<0,001). Через 7 діб показник знижувався, проте на 38,4 % виявився більшим від рівня контрольної групи (p<0,001). У групі

Таблиця 1. Динаміка вмісту MCM_{254} у сироватці крові в умовах скелетної травми різного ступеня тяжкості на тлі інтоксикації солями міді та цинку ($M \pm m$)

Травма	Інтоксикація	Термін після травми		
		1 доба	3 доби	7 днів
Контроль = (406,2±13,3) ум.од. (n=6)				
Легкого ступеня	Відсутня	503,3±19,2** (n=6)	738,7±29,6*** (n=6)	339,0±11,3** (n=6)
	Солі міді та цинку	486,0±17,9** (n=6)	755,0±17,8*** (n=6)	381,0±13,8 (n=6)
p		>0,05	>0,05	>0,05
Середнього ступеня	Відсутня	599,6±16,1*** (n=7)	842,0±18,2*** (n=7)	562,0±18,0*** (n=6)
	Солі міді та цинку	684,7±25,4*** (n=6)	896,0±18,0*** (n=5)	636,0±19,9*** (n=5)
p		<0,05	<0,10	<0,05
Тяжкого ступеня	Відсутня	664,0±25,6*** (n=8)	902,8±11,5*** (n=8)	649,5±19,8*** (n=8)
	Солі міді та цинку	774,7±15,3*** (n=7)	934,4±9,9*** (n=7)	709,0±18,5*** (n=6)
p		<0,01	<0,10	<0,10

Примітки. Тут і в таблиці 2:

1) * – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; # – $p < 0,10$);

2) p – достовірність відмінностей між групами отруєних і неотруєних тварин.

отруєних тварин травма середнього ступеня призвела до більших відхилень вмісту MCM_{254} в сироватці крові. Так, через 1 добу посттравматичного періоду цей показник у групі отруєних тварин перевищував неотруєних на 14,2 % ($p < 0,05$), через 3 доби мав тенденцію до більшої величини ($p < 0,10$), через 7 днів – був більшим від групи порівняння на 13,2 %, що виявилось статистично достовірним ($p < 0,05$).

Тяжка травма супроводжувалася ще більшим ендотоксикозом. Через 1, 3 і 7 днів вміст у крові неотруєних тварин MCM_{254} був більшим, ніж у контролі відповідно на 63,5, 122,2 і 59,9 % ($p < 0,001$). При цьому в отруєних тварин вміст у крові MCM_{254} через 1 добу перевищував неотруєних на 16,7 % ($p < 0,01$), а в інші терміни мав тільки тенденцію до більшої величини.

Як видно із таблиці 2, на тлі травми легкого ступеня стосовно контрольної групи в неотруєних тварин з першої до третьої днів відмічали збільшення вмісту в крові MCM_{280} відповідно на 46,6 і 104,8 % ($p < 0,01$ –

0,001). Через 7 днів величина даного показника нормалізувалася ($p > 0,05$). У групі отруєних тварин через 1 добу стосовно контрольної групи була лише тенденція до більшого вмісту MCM_{280} у крові ($p < 0,010$), що виявилось статистично достовірно меншим, ніж у групі неотруєних тварин (на 21,2 %, $p < 0,05$). Через 3 доби показник зростав, суттєво перевищував контрольну групу ($p < 0,001$) і знаходився на рівні неотруєних тварин ($p > 0,05$). Через 7 днів вміст MCM_{280} у крові отруєних тварин знижувався й досягав рівня контрольної групи ($p > 0,05$).

При травмі середнього ступеня тяжкості в неотруєних тварин вміст MCM_{280} у крові був значно більшим, ніж у контрольній групі у всі терміни спостереження ($p < 0,001$). Через 3 доби відмічалось його зростання з наступним зниженням через 7 днів. У групі отруєних тварин у всі терміни спостереження величина досліджуваного показника виявилася статистично достовірно більшою, ніж в неотруєних: через 1 добу – на

Таблиця 2. Динаміка вмісту MCM_{280} у сироватці крові в умовах скелетної травми різного ступеня тяжкості на тлі інтоксикації солями міді та цинку ($M \pm m$)

Травма	Інтоксикація	Термін після травми		
		1 доба	3 доби	7 днів
Контроль = (201,4±11,0) ум.од. (n=6)				
Легкого ступеня	Відсутня	295,3±18,8** (n=6)	412,5±18,6*** (n=6)	178,5±7,7 (n=6)
	Солі міді та цинку	232,7±10,8# (n=6)	407,5±21,5*** (n=6)	201,7±7,0 (n=6)
p		<0,05	>0,05	<0,05
Середнього ступеня	Відсутня	336,7±13,1*** (n=7)	527,4±16,0*** (n=7)	296,3±12,0*** (n=6)
	Солі міді та цинку	400,2±16,7*** (n=6)	582,6±15,2*** (n=5)	345,4±15,6*** (n=5)
p		<0,05	<0,05	<0,05
Тяжкого ступеня	Відсутня	376,6±18,5*** (n=8)	646,8±9,4*** (n=8)	348,2±8,7*** (n=8)
	Солі міді та цинку	462,4±16,1*** (n=7)	673,6±14,1*** (n=7)	379,0±15,7*** (n=6)
p		<0,01	>0,05	>0,05

18,9 %, через 3 доби – на 10,5 %, через 7 діб – на 16,6 % ($p < 0,05$).

Після травми тяжкого ступеня рівень ендотоксикозу зростає і в обох дослідних групах значно перевищував рівень контролю у всі терміни спостереження ($p < 0,001$). В отруєних тварин його величина виявилася статистично достовірно більшою через 1 добу спостереження (на 22,8 %, $p < 0,01$). В інші терміни вміст у крові МСМ₂₈₀ в обох групах порівняння виявився практично однаковим ($p > 0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що травма різного ступеня тяжкості супроводжується вираженим ендотоксикозом, який із зростанням тяжкості травми стає більшим. При цьому відмічається закономірне зростання вмісту МСМ обох фракцій до 3 доби із наступним зниженням до 7. Подібні результати отримали й інші автори [2].

Додаткова інтоксикація солями міді та цинку супроводжувалася зростанням рівня ендотоксикозу, що було найпомітнішим після травми середнього ступеня тяжкості при всіх термінах спостереження та після тяжкої травми через 1 добу посттравматичного періоду.

Отримані результати свідчать, що рівень ендотоксикозу після травми легкого ступеня, навіть на тлі інтоксикації солями важких металів долається стимуляцією адаптаційно-компенсаторних механізмів організму піддослідних тварин, про що додатково свідчить зниження вмісту МСМ через 7 діб навіть нижче від рівня контролю в неотруєних тварин.

У патогенезі травми тяжкого ступеня ендотоксикоз відіграє одну із ключових ролей, що зумовлено низкою патогенних механізмів. При цьому 3–7 доби, як показують наші дослідження та результати інших авторів [14], найкритичніші з точки зору тяжкості патологічного процесу й роль попередньої інтоксикації солями міді та цинку в цих умовах практично нівелюється. Тому, очевидно, тільки через 1 добу на тлі інтоксикації вміст МСМ був вищим у групі отруєних тварин.

Після травми середнього ступеня тяжкості суттєво проявився вплив додаткової інтоксикації. При цьому баланс системи "ендотоксикоз – детоксикація" був виражено зміщений у бік накопичення ендотоксинів, що, очевидно, зумовлено більшим утворенням продуктів ендогенної інтоксикації, пов'язаним із характером травми та виснаженням їх резервних можливостей, на що суттєво вплинуло попереднє отруєння. Останнє зумовлено прооксидантним впливом солей важких металів [10], істотними відхиленнями функціонального стану печінки, підшлункової залози, трансмембранних процесів [5].

Отримані результати вказують на можливість модифікації перебігу травматичної хвороби у постраждалих, які тривало проживають на забруднених солями міді та цинку територіях, що вимагає подальшого поглибленого вивчення.

ВИСНОВКИ 1. Механічна травма різного ступеня тяжкості супроводжується вираженим ендотоксикозом, що проявляється накопиченням у крові МСМ₂₅₄₋₂₈₀. Із зростанням тяжкості травми він стає більшим. При цьому відмічається закономірне зростання вмісту ендотоксинів до 3 доби із наступним зниженням до 7.

2. Механічна травма на тлі попередньої інтоксикації солями міді та цинку супроводжується більш ви-

раженим зростанням рівня ендотоксикозу, порівняно із неотруєними тваринами, що найпомітніше після травми середнього ступеня тяжкості при всіх термінах спостереження та після тяжкої травми через 1 добу посттравматичного періоду.

Перспективи подальших досліджень У перспективі передбачається розробка технологій зниження рівня ендотоксикозу при експериментальній травмі та інтоксикації солями міді та цинку методами системної корекції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волотовська Н. В. Особливості апоптозу печінкових макрофагів під впливом механічної травми різного ступеня тяжкості у білих щурів / Н. В. Волотовська, А. А. Гудима // Клініко-експериментальна патологія. – 2012. – Т. 11, № 3(41), ч. 1. – С. 24–26.
2. Волотовська Н. В. Особливості реакції пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, ендогенної інтоксикації та цитолізу під впливом травми різного ступеня тяжкості / Н. В. Волотовська, А. А. Гудима // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2012. – № 1(16). – С. 29–33.
3. Ельський В. Н. Моделирование херепно-мозговой травмы / В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев. – Донецк : Изд-во "Новый мир", 2008. – 140 с.
4. Засєкін Д. А. Використання лабораторних білих щурів для створення біологічного об'єкту з підвищеним вмістом важких металів / Д. А. Засєкін, І. В. Калінін // Наук. вісник НАУ. – 1999. – Вип. 19. – С. 21–24.
5. Засєкін Д. А. Розвиток патологічного процесу в тварин за умов отруєння їх організму солями важких металів / Д. А. Засєкін // Наук. вісник НАУ. – 2001. – Вип. 42. – С. 90–95.
6. Копач О. Є. Антиоксидантно-прооксидантний баланс при скелетній травмі різного ступеня тяжкості на тлі хронічної інтоксикації солями міді і цинку // О. Є. Копач, І. М. Гарасимів // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2013. – № 4 (34). – С. 137–141.
7. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму : методичні рекомендації / М. А. Андрейчин, М. Д. Бех, В. В. Дем'яненко [та ін.]. – К., 1998. – С. 10–13.
8. Столяр О. Б. Спектральна характеристика металотіонеїнів гепатопанкреасу коропа при інкубації з йонами важких металів in vitro / О. Б. Столяр // Наукові записки Тернопільського педуніверситету. Серія: біологія. – 2000. – № 1 (8). – С. 53–56.
9. Столяр О. Б. Окиснювальна модифікація білків гепатопанкреасу і плазми крові коропа за інтоксикації важкими металами / О. Б. Столяр // Наукові записки Тернопільського педуніверситету. Серія: біологія. – 2001. – № 2 (13). – С. 44–49.
10. Столяр О. Б. Антиоксидантно-прооксидантний статус організму коропа при дії сублетальної концентрації міді (II) / О. Б. Столяр, Н. Г. Зіньковська, А. Є. Мудра [та ін.] // Наукові записки Тернопільського педуніверситету. Серія: біологія. – 2000. – № 3 (10). – С. 72–78.
11. Трахтенберг І. М. Свинець в умовах промислових міст: зовнішня експозиція біомоніторинг, маркери дії та ефекту, профілактика / І. М. Трахтенберг, Е. М. Білецька, В. Ф. Демченко [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2002. – № 3. – С. 10–12.
12. Шалимов А. А. Проблема політравми в Україні / А. А. Шалимов, В. Л. Белый, Г. В. Гайко [та ін.] // Політравма – сучасна концепція надання медичної допомоги. – 2002. – С. 5–8.
13. Kozach O. E. Effect of salts of copper and zinc on dynamics cytolytic process in mechanical trauma varying severity / O. E. Kozach, A. A. Gudyma // Journal of Health Sciences. – 2013. – № 3 (10). – P. 225–232.
14. Kozak D. V. Lipid peroxidation, antioxidant defence, endogenous intoxication and cytolysis variations in early and late manifestations of traumatic disease / D. V. Kozak // J Health Sci. – 2013. – № 3 (4). – P. 108–117.
15. World report on road traffic injury prevention. / M. Peden, R. Scurfield, D. Sleet [et al.] // Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.

Отримано 16.01.14

ВПЛИВ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ З КОРЕНЯ ЕХІНАЦЕЇ, АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЦИНКУ АСПАРАГІНАТУ НА ПЕРЕБІГ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ І СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО ПАРОДОНТИТУ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

ВПЛИВ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ З КОРЕНЯ ЕХІНАЦЕЇ, АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЦИНКУ АСПАРАГІНАТУ НА ПЕРЕБІГ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ І СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО ПАРОДОНТИТУ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ – У дослідженнях на білих щурах встановлено, що використання комбінованих таблеток на основі екстракту з кореня ехінацеї, аскорбінової кислоти та цинку аспарагінату в лікуванні щурів з гострим пародонтитом на фоні цукрового діабету 2 типу приводить до активізації системи антиоксидантного захисту і зменшення процесів вільнорадикального окиснення.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА С КОРНЯ ЭХИНАЦЕИ, АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЦИНКА АСПАРАГИНАТА НА ТЕЧЕНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ ПАРОДОНТИТЕ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА – В исследованиях на белых крысах установлено, что использование комбинированных таблеток на основе экстракта корня эхинацеи, аскорбиновой кислоты и цинка аспарагината в лечении крыс с острым пародонтитом на фоне сахарного диабета 2 типа приводит к активизации системы антиоксидантной защиты и уменьшение процессов свободнорадикального окисления.

EFFECT OF COMBINED TABLETS ON THE BASIS OF ECHINACEA EXTRACT, ASCORBIC ACID AND ZINC ASPARTATE ON FREE RADICAL PROCESSES AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN EXPERIMENTAL ACUTE PERIODONTITIS ON A BACKGROUND TYPE 2 DIABETES – In experiments on white rats has been shown that the use of combined tablets on the basis of Echinacea extract, ascorbic acid and zinc aspartate in the treatment of rats with acute periodontitis on a background of type 2 diabetes leads to the activation of antioxidant system and reduction of free radical oxidation processes.

Ключові слова: пародонтит, цукровий діабет, стрептозотцин, корекція.

Ключевые слова: пародонтит, сахарный диабет, стрептозотцин, корекция.

Key words: periodontitis, diabetes, streptozotocin, correction.

ВСТУП В останні десятиліття захворюваність на цукровий діабет (ЦД) досягла епідемічних показників, посідаючи четверте місце за рівнем смертності, що спонукає дослідників до глибокого дослідження механізмів його розвитку. Науковці довели, що ЦД 2 типу включає у себе якнайменше два основні патогенетичні механізми: прогресуюче зменшення функції острівців Лангерганса підшлункової залози, що призводить до зниження секреції інсуліну та недостатньої супресії секреції глюкагону, і периферійна резистентність інсуліну, що зумовлює зниження метаболічної відповіді на інсулін [1–3]. При цьому дослідники запропонували оксидативний стрес в якості основної причини розвитку резистентності до інсуліну, β-клітинної дисфункції, порушення толерантності до глюкози та ЦД 2 типу [4]. Оксидативний стрес також бере участь у прогресуванні ускладнень діабету. При реакції глю-

кози з білками плазми утворюються кінцеві продукти глікозилювання, спричиняючи продукцію вільних радикалів.

У патогенезі пародонтиту при дослідженні механізмів запалення і деструкції важлива роль належить надмірному накопиченню вільних радикалів внаслідок пероксидного окиснення білків і ліпідів [5]. У науковій літературі зустрічається ряд публікацій, в яких автори вказують на високу поширеність пародонтиту на тлі ЦД і зниження показників резистентності організму. Однак ці дані не дають повного уявлення про ланки ураження пародонтального комплексу при цукровому діабеті.

Щоб запобігти оксидативним пошкодженням при ЦД, виправданим є використання лікарських препаратів, здатних коригувати розвиток цукрового діабету шляхом послаблення токсичної дії вільних радикалів кисню та продуктів вільнорадикального окиснення. Тому до комплексної фармакотерапії ЦД включають антиоксиданти, які знижують надмірну активність оксидативного стресу, зокрема в β-клітинах підшлункової залози та клітинах ендотелію [6, 7].

З огляду на все вищесказане, метою роботи було вивчити вплив комбінованих таблеток на основі екстракту з кореня ехінацеї, аскорбінової кислоти та цинку аспарагінату на інтенсивність процесів ліпідної пероксидації і стан антиоксидантної системи у тварин з експериментальним пародонтитом на тлі цукрового діабету 2 типу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми провели дослідження на білих безпородних щурах обох статей, отриманих з віварію ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”, згідно з вимогами Правил проведення роботи з використанням експериментальних тварин [8]. Тварини отримували звичайний раціон харчування та мали цілодобовий доступ до води. Експериментальний цукровий діабет 2 типу моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням щурам масою тіла (200±20) г розчину стрептозотцину з розрахунку 65 мг/кг, який розводили цитратним буфером (рН 4,5) з попереднім (за 15 хв введенням нікотинамідом в дозі 230 мг/кг [9, 10]. Для контрольної групи ми використовували щурів з тією ж масою тіла, яким вводили аналогічний об'єм розчинника (цитратний буфер з рН 4,5). За даними ряду авторів [10, 11] попереднє введення нікотинамідом підвищує стійкість β-клітин острівців Лангенгарса до пошкоджувальної дії стрептозотцину, що дозволяє моделювати стан, який значною мірою відповідає змінам, характерним для цукрового діабету 2 типу. Контролювали за рівнем глюкози в крові глюкозоксидазним методом з використанням наборів “Флісіт-діагностика” (Україна) на аналізаторі “Humalyser

2000", рівнем глюкози у сечі й наявністю кетонів у сечі з використанням напівавтоматичного аналізатора сечі "Combilyzer plus", ступенем толерантності до навантаження глюкозою [12].

Продукцію активних форм кисню (АФК) визначали методом проточної цитофлуориметрії на апараті Epics XL ("Beckman Coulter", Франція) із застосуванням барвника дихлорфлуоресцеїну діацетат (ДФХ-ДА) ("Sigma Aldrich", USA). Значення досліджуваного параметра виражали в умовних одиницях (інтенсивність світіння на клітину). Рівень гідропероксидів ліпідів (ГПЛ), вміст ТБК-активних продуктів (ТБП) визначали за загальноприйнятими спектрофотометричними методиками [13, 14]. Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД) за методом [15] у модифікації [16] і каталази (КТ) [17], церулоплазміну в сироватці крові (ЦП) [18].

Вплив цукрового діабету на перебіг запального процесу в пародонті вивчали на моделі запалення, викликаного травмою м'яких тканин ясен [19]. Щурам під тіопенталовим наркозом (30 мкг/кг) з вестибулярного боку до пародонтальних тканин нижнього різця підводили робочу головку ультразвукового генератора – випромінювач від ультразвукового скейлера ART (Тайвань), і впродовж 60 с чинили одноразовий направлений вплив коливаннями ультразвукової частоти при таких параметрах впливу: частота коливань – 50 кГц, потужність випромінювання – 1,2 Вт·см² при експозиції впливу 60 с. Операцію проводили на 21 добу після введення стрептозотоцину. Через 1 та 7 діб щурів декапітували під тіопенталовим наркозом (50 мкг/кг).

Для комбінованих таблеток "Ехцивіт", які ми застосовували 1 раз на добу, умовно терапевтичну дозу для лабораторних тварин визначали за сумарним вмістом активних речовин (екстракту з кореня ехінацеї – 100 мг/табл., кислоти аскорбінової 300 мг/табл. та цинку аспарагіату – 25 мг/табл., всього: 425 мг/табл.), що становить для щурів – 37 мг/кг, але якщо визначати цю дозу за вмістом екстракту з кореня ехінацеї, то вона складає 10 мг/кг [20]. Досліджувані зразки суспензували з дистильованою водою та вводили протягом трьох тижнів після першого введення стрептозотоцину та протягом наступних 1 і 8 діб моделювання гострого пародонтиту внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда у розрахунок 1 мл/кг.

Групу порівняння склали тварини з стрептозотиніндукованим цукровим діабетом і гострою механічною травмою м'яких тканин без медикаментозної корекції. Контролем був матеріал від інтактних тварин.

При статистичному аналізі даних застосовували такі показники варіаційної статистики, як середнє арифметичне значення (M), стандартну помилку середнього значення (m). Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA. [21].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Наші результати досліджень свідчать про розвиток оксидативного стресу в тварин з гострим пародонтитом на тлі цукрового діабету 2 типу, що підтверджено збільшенням інтенсивності продукування активних форм кисню, рівня гідропероксидів ліпідів

і продуктів тіобарбітурової кислоти (табл. 1). Отримані результати також свідчать про те, що гіперглікемічний статус при гострому пародонтиті впливає не тільки на продукцію активних метаболітів кисню в організмі, але і на активність антиоксидантного захисту, що проявлялось зниженням СОД, каталази і церулоплазміну.

Результати досліджень останніх років довели, що оксидативний стрес блокує синтез білка і нуклеїнових кислот, пригнічує гліколіз, сприяє роз'єднанню окисного фосфорилювання, інгібує активність деяких ферментів, порушує функцію тканин [22]. Зазначені зміни виникають тоді, коли антиоксидантна система не здатна нейтралізувати токсичну дію вільних радикалів, тому для медикаментозної корекції важливим є застосування середників з антиоксидантними властивостями.

J. C. Will і T. Vuergs Встановили, що рівень вітаміну С у хворих з цукровим діабетом менший, ніж у пацієнтів без діабету; це дало підставу вважати, що при оксидативному стресі потрібний підвищений рівень вітаміну С [23]. Ехінацея пурпурова виявляє вибірково імуностимулюючу дію, підвищує функціональну активність і кількість Т-лімфоцитів супресорної субпопуляції, стимулює фагоцитоз, має протизапальні, антифунгіцидні, антиоксидантні властивості, потенціює ефект інших антиоксидантних препаратів. При цукровому діабеті в організмі створюється дефіцит цинку внаслідок порушень усмоктування його в кишках та прискореного виведення нирками через поліурію. Цинк відіграє важливу роль у виділенні інсуліну, стабілізації його молекули [24].

Результати досліджень О. А. Бабіної показали, що у комплексному лікуванні дітей віком 12–16 років, хворих на цукровий діабет, з проявами пародонтального синдрому для інгібування підвищеної активності процесу пероксидації і стимуляції місцевого та системного імунітету доцільно призначати: перорально препарати антиоксидантів прямої дії – аскорбінову кислоту та імуностимулятор – екстракт ехінацеї пурпурової [25, 26]. Наші дослідження показали, що застосування комбінованих таблеток на основі екстракту з кореня ехінацеї, аскорбінової кислоти та цинку аспарагіату зумовлювало достовірне зниження показників активності вільнорадикальних процесів вже через добу, зокрема інтенсивність продукування АФК зменшилася на 8,1 % ($p < 0,05$), рівень ГПЛ – на 23,6 % ($p < 0,001$), ТБП – на 16,9 % ($p < 0,001$) стосовно цієї ж групи без лікування. Потрібно відмітити, що на фоні корекції ехцивітом показники активності вільнорадикальних процесів у крові щурів з гострим пародонтитом на тлі гіперглікемії прогресивно зменшувалися до кінця 7 доби, зокрема інтенсивність продукування АФК була менша на 12,5 % ($p < 0,01$), рівень ГПЛ – на 31,3 % ($p < 0,001$), ТБП – на 27,4 % ($p < 0,001$) стосовно цієї ж групи без лікування. Порівнюючи досліджувані показники на 2 і 8 доби встановлено, що використання комбінованих таблеток на основі екстракту з кореня ехінацеї, аскорбінової кислоти та цинку аспарагіату в лікуванні щурів з гострим пародонтитом на фоні цукрового діабету 2 типу достовірно зменшувало інтенсивність оксидативного стресу до кінця експерименту. Так, у сироватці крові щурів на 8 добу медикаментозної корекції рівень АФК був меншим на 7,4 % ($p < 0,05$), ГПЛ – на 15,2 % ($p < 0,01$) і ТБП

– на 26,8 % ($p < 0,001$) відносно показників на 2 добу. Слід зазначити, що при застосуванні препарату “Ехцивіт” у щурів з гострим пародонтитом на тлі гіперглікемії показники активності вільнорадикальних процесів достовірно знижувалися, проте не поверталися до норми (табл. 1).

Антиоксидантний ефект комбінованих таблеток “Ехцивіт” проявлявся також активацією антиоксидант-

ного захисту: зростання рівня СОД, каталази і ЦП ($p < 0,001$) у крові щурів з гострим пародонтитом на тлі цукрового діабету 2 типу стосовно даних без медикаментозної корекції. Потрібно відмітити найвищі показники СОД і ЦП на 8 добу застосування ехцивіту при моделюванні досліджуваної патології, тоді як рівень каталази практично не змінювався у дослідних групах тварин на 2 і 8 доби корекції (табл. 2).

Таблиця 1. Показники активності вільнорадикальних процесів у крові щурів з гострим пародонтитом на тлі гіперглікемії ($M \pm m$)

Показник/група тварин	Інтактні тварини (n=10)	ЦД 2+гострий пародонтит			
		без корекції (n=10)		з медикаментозною корекцією (n=10)	
		2 доба		8 доба	
АФК (ум.од.)	0,32±0,01	0,74±0,02 $p < 0,001$	0,68±0,01 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	0,72±0,00 $p < 0,001$	0,64±0,01 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ГПЛ, сироватка (ум. од./мл)	2,64±0,07	6,73±0,17 $p < 0,001$	5,14±0,14 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	6,35±0,16 $p < 0,001$	4,36±0,09 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ТБП, сироватка (мкмоль/л)	1,85±0,04	5,93±0,10 $p < 0,001$	4,93±0,17 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	4,97±0,10 $p < 0,001$	3,61±0,06 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка. Тут і у таблиці 2:

- 1) p – достовірність різниці тварин з ЦД 2+гострий пародонтит відносно інтактних тварин;
- 2) p_1 – достовірність різниці тварин з ЦД 2+гострий пародонтит без корекції і з медикаментозною корекцією у відповідні доби дослідження;
- 3) p_2 – достовірність різниці тварин з ЦД 2 і гострим пародонтитом з медикаментозною корекцією через 7 діб відносно групи тварин через 1 добу.

Таблиця 2. Показники антиоксидантної системи у крові щурів з гострим пародонтитом на тлі гіперглікемії ($M \pm m$)

Показник/група тварин	Інтактні тварини (n=7)	ЦД2+гострий пародонтит			
		без корекції (n=7)		з медикаментозною корекцією (n=7)	
		2 доба		8 доба	
СОД, кров (ум.од.)	1,17±0,02	0,51±0,07 $p < 0,001$	0,62±0,01 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	0,58±0,05 $p < 0,001$	0,88±0,02 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Каталаза кров (мкат/л)	1,50±0,12	0,62±0,04 $p < 0,001$	0,74±0,02 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	0,33±0,02 $p < 0,001$	0,77±0,01 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
ЦП, сироватка (мг/л)	240,74±2,54	148,89±3,45 $p < 0,001$	158,64±2,57 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	151,64±5,37 $p < 0,001$	178,03±2,38 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Отже, використання препарату “Ехцивіт” щурам з гострим пародонтитом на тлі гіперглікемії сприяє пригніченню утворення пероксидів і проміжних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів та активації системи ферментної і неферментної ланок антиоксидантного захисту.

ВИСНОВОК Аналіз приведених даних дозволяє зробити висновок про те, що використання комбінованих таблеток на основі екстракту з кореня ехінацеї, аскорбінової кислоти та цинку аспарагіату в лікуванні щурів з гострим пародонтитом на тлі цукрового діабету 2 типу приводить до активізації системи антиоксидантного захисту і зменшення процесів вільнорадикального окиснення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ahren B. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention / B. Ahren, G. Pacini // *Diabetes Obes Metab.* – 2005. – Vol. 7 (1). – P. 2–8.
2. Фактори ризику та профілактика цукрового діабету в практиці сімейного лікаря / Г. І. Лисенко, В. І. Ткаченко, Н. В. Ви-

- диборець [та ін.] // Сімейна медицина. – 2009. – № 3. – С. 12–15.
3. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты / О. Н. Ковалева, Т. Н. Амбросова, Т. В. Ашеулова, Е. А. Гетман // Внутрішня медицина. – 2009. – № 3. – С. 18–26.
4. The role of nitric oxide in the development of diabetic angiopathy / F. Santilli, F. Cipollone, A. Mezzetti [et al.] // Horm. Metab. Res. – 2004. – Vol. 36. – P. 319–35.
5. Мороз К. А. Роль пероксидної оксидації ліпідів у розвитку патології пародонта // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2004. – № 2. – С. 87–91.
6. Беленічев І. Ф. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення / І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко, В. В. Дунаєв // Ліки. – 2002. – № 1–2. – С. 43–46.
7. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антиоксидантов / С. В. Оковитый. – «ФАРМиндекс Практик», 2003. – Вып. 5. – С. 85–111.
8. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова Г. А.]. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.
9. Islam S. Nongenetic Model of Type 2 Diabetes: A Comparative Study / S. Islam, H. Choi // Pharmacology. – 2007. – № 79. – P. 243–249.
10. Experimental rodent models of type 2 diabetes: a review / S. Islam, D. T. Loots // Methods Find Exp Clin Pharmacol. – 2009. – № 31(4). – P. 249–261.
11. Экспериментальная модель сахарного диабета типа 2 / А. А. Спасов, М. П. Воронкова, Г. Л. Снигур и др. // Биомедицина. – 2011. – № 3. – С. 12–18.
12. Ибрагимов Т. И. Прогнозирование эффективности лечения пародонтита на фоне сахарного диабета / Т. И. Ибрагимов, И. Ю. Лебедеко, С. Д. Арутюнов // Terra medica. – 2001. – № 4 (24). – С. 30–32.
13. Колесова О. Е. Перексидное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах / О. Е. Колесова, А. А. Маркин, Т. Н. Федорова // Лаб. дело. – 1984. – № 9. – С. 540–546.
14. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гавришвили // Современные методы в биохимии; под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
15. 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.
16. Макаревич О. П. Активность супероксиддисмутазы крови в острый период различных заболеваний / О. П. Макаревич, П. П. Голиков // Лаб. дело. – 1983. – № 6. – С. 24–27.
17. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
18. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск, 1982. – 311 с.
19. Патент на корисну модель № 65771: Мачоган В. Р., Авдеев О. В. / Спосіб моделювання пародонтиту // Бюлетень № 23. – 2011 р.
20. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Рыболовлев Ю. Р., Рыболовлев Р. С. // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.
21. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
22. Балаболкин М. И. Лечение сахарного диабета и его осложнений : руководство для врачей / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская // М. : Медицина, 2005. – 512 с.
23. Will J. C. Does diabetes mellitus increase the requirement for vitamin C? / J. C. Will, T. Byers // Nutr. Rev. – 1996. – Vol. 54. – P. 193–202.
24. Приступюк О. Метаболічна терапія хворих на цукровий діабет / О. Приступюк // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – № 6 (30): http://www.mif-ua.com/archive/article_print/14133
25. Бабина О. А. Свободнорадикальное окисление липидов ротовой жидкости у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с воспалительными заболеваниями тканей пародонта / О. А. Бабина, Ю. И. Силенко // Вісник стоматології. – 1999. – № 3. – С. 47–49.
26. Бабина О. А. Патогенетическое обоснование комплексного лечения заболеваний пародонта у детей, страдающих сахарным диабетом / О. А. Бабина // Современные аспекты профилактики и лечения стоматологических заболеваний : сборник тез. докл. Междунар. науч.-практ. конф. 7-10 февраля 2000 г. – Москва. – 2000. – С. 13–14.

Отримано 26.11.13

ВПЛИВ ХОЛОДОВОГО СТРЕСУ НА ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНУ ФУНКЦІЮ ПЕЧІНКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

ВПЛИВ ХОЛОДОВОГО СТРЕСУ НА ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНУ ФУНКЦІЮ ПЕЧІНКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ – Через 3 доби після моделювання гострого холодового стресу настають істотні порушення функціонального стану печінки: знижується утворення загальних жовчних кислот і прямого білірубину, посилюються літогенні властивості жовчі, зменшується ступінь кон'югації білірубину.

ВЛИЯНИЕ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА НА ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ – Через 3 суток после моделирования острого холодового стресса наступают существенные нарушения функционального состояния печени: снижается образование общих желчных кислот и прямого билирубина, усиливаются литогенные свойства желчи, уменьшается степень конъюгации билирубина.

EFFECT COLD STRESS ON BILE LIVER FUNCTION IN EXPERIMENTY – After 3 days after acute cold stress modeling come substantial violation of the functional state of the liver: decreased formation of common bile acids and direct bilirubin, increase bile lithogenic properties, decreasing the degree of conjugation of bilirubin.

Ключові слова: гострий холодовий стрес, жовчоутворення, печінка.

Ключевые слова: острый холодовой стресс, желчеобразование, печень.

Key words: acute cold stress, bile formation, liver.

ВСТУП У сучасному урбанізованому суспільстві стрес, як невід'ємний чинник, який супроводжує життя людини, можна поділити на два різновиди – еустрес і дистрес [1–4]. Еустрес здійснює на людину позитивний вплив, мобілізує її, поліпшує увагу, реакції, психічну діяльність, підвищує адаптаційні можливості організму. При дистресі надлишково підвищується активність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі та спостерігається гіперактивність кортизолу. Із цим пов'язаний цілий ряд можливих патологічних реакцій: симпатно-адреналова активація зі схильністю до вазоконстрикції, зниження варіативності серцевого ритму, гіперактивація і гіперагрегація тромбоцитів, підвищення частоти серцевих скорочень, артеріальна гіпертензія, підвищення вмісту С-реактивного білка і прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-1 і -6, активація пероксидного окиснення ліпідів.

Сукупність перерахованих відхилень в умовах стресу позначаються на функціональному стані внутрішніх органів, зокрема печінки, яка відіграє ключову роль у детоксикації організму. Однак у літературі вплив відхилення функціонального стану печінки на тлі стресу висвітлені недостатньо.

Метою роботи стало з'ясувати вплив холодового стресу на жовчоутворювальну функцію печінки в експерименті.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти виконано на 20 нелінійних білих щурах-самцях масою 170–180 г. Тварин поділили на 2 групи. Перша група – контрольна, яку склали інтактні тварини. У другій – дослідній групі моделювали гострий холодовий стрес. Дослідження проводили відповідно до санітарно-

гігієнічних норм та принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [5]. Гострий холодовий стрес моделювали шляхом розміщення іммобілізованої тварини в холодильну камеру на 2 год при температурі +4 °С [6].

Жовчоутворювальну функцію печінки оцінювали через 3 доби експерименту. З цією метою під тіопентало-натрієвим знеболюванням (60 мг на кілограм маси) у тварин катетеризували загальну жовчну протоку і збирали жовч протягом 1 год. Розташування катетера в загальній жовчній протоці в усіх експериментах стандартизувалося, оскільки подразнення проксимальної чи дистальної його частини по-різному впливає на інтенсивність виділення жовчі [7].

В отриманій жовчі, відповідно до рекомендацій [8], визначали концентрацію сумарних жовчних кислот, холестеролу, розраховували холато-холестеролове співвідношення. У жовчі також за методом Ван ден Берга в модифікації М. П. Скакуна визначали концентрації загального, прямого і непрямого білірубину. На основі цих даних розраховували ступінь кон'югації білірубину за співвідношенням: $\text{прямий білірубін} \times 100 / \text{загальний білірубін} (\%)$. Після забору жовчі тварин уметрвляли методом декапітації.

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з таблиці 1, вміст у жовчі загальних жовчних кислот у групі тварин з гострим холодовим стресом статистично достовірно знижувалася (на 29,3 %, $p < 0,001$). В цих експериментальних умовах істотно підвищувався вміст холестеролу в жовчі – на 20,0 % ($p < 0,05$). Внаслідок цього попередній гострий холодовий стрес зумовлював значне зниження холато-холестеролового співвідношення (на 41,7 %, $p < 0,001$).

Вміст у жовчі загального білірубину між групами порівняння істотно не відрізнявся ($p > 0,05$). Разом з тим, вміст його прямої фракції у жовчі під впливом гострого холодового стресу істотно знижувався – на 18,3 % ($p < 0,05$). У свою чергу, вміст непрямої фракції, навпаки, зростав – на 77,3 %, що виявилось статистично достовірним ($p < 0,05$). В цій ситуації ступінь кон'югації білірубину виявився статистично достовірно меншим – на 25,7 % ($p < 0,001$).

Одержані результати свідчать про те, що гострий холодовий стрес через 3 доби після моделювання супроводжується суттєвим порушенням функціонального стану печінки, що доводить динаміка досліджуваних показників. В основі патогенезу виявлених порушень лежить ураження мембранних структур гепатоцитів, оскільки синтез жовчних кислот і кон'югація білірубину відбуваються в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів [9]. Це припущення підтверджують дані інших авторів, які в основі патогенезу ураження

Таблиця 1. Показники жовчоутворювальної функції печінки через 3 доби після гострого холодового стресу (M±m)

Показник	Контрольна група (n=10)	Гострий холодовий стрес (n=10)	p
Загальні жовчні кислоти (г·л ⁻¹)	3,735±0,099	2,640±0,078	<0,001
Холестерол (г·л ⁻¹)	0,295±0,014	0,354±0,009	<0,05
Холато-холестеролове співвідношення	12,93±0,71	7,54±0,38	<0,001
Загальний білірубін (мкмоль·л ⁻¹)	100,5±4,9	111,2±1,8	>0,05
Прямий білірубін (мкмоль·л ⁻¹)	70,02±3,61	57,20±2,75	<0,05
Непрямий білірубін (мкмоль·л ⁻¹)	30,45±1,85	53,98±3,95	<0,001
Ступінь кон'югації білірубину (%)	69,68±1,25	51,77±3,16	<0,001

ендоплазматичних мембран вбачають інтенсифікацію вільнорадикального окиснення ліпідів. В основі патогенезу гострого стресу лежить модифікація клітинних мембран внаслідок накопичення легкоокиснюваних ліпідів, надлишкове утворення радикальних продуктів у результаті порушення мікроциркуляції, поступове виснаження біоантиоксидантів, аутоокиснення катехоламінів і генерація ними вільних радикалів [3, 4]. Звертає на себе той факт, що в цих експериментальних умовах знижується холато-холестеролове співвідношення. Це свідчить про значне зростання літогенних властивостей жовчі [9], що дозволяє припустити вагомий роль стресу в порушенні стабільності жовчної міцели з посиленням утворенням конкрементів.

Таким чином, гострий стрес відіграє важливу роль у порушенні функціонального стану гепатоцитів, має виражений слідовий ефект, адже зміни спостерігаються через 3 доби після моделювання, що слід враховувати при трактуванні змін функції печінки при багатьох патологічних станах.

ВИСНОВОК Через 3 доби після моделювання гострого холодового стресу настають істотні порушення функціонального стану печінки: знижується утворення загальних жовчних кислот та прямого білірубину, посилюються літогенні властивості жовчі, зменшується ступінь кон'югації білірубину.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вознесенская Т. Г. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий / Т. Г. Вознесенская // Режим доступа до журналу http://www.rmj.ru/articles_4239.htm
2. Guerreiro D. Post-traumatic stress. The mechanisms of trauma / D. Guerreiro, B. Brito, J. L. Bartista, F. Galvao // Acta Med. Port. – 2007. – № 20. – P. 347–354.
3. Яковлева Л. В. Оцінка стреспротективної активності нових фармакологічних засобів адаптогенної дії на моделі гострого іммобілізаційного стресу / Л. В. Яковлева, О. Я. Міщенко // Вісник фармації. – 2006. – № 2. – С. 60–63.
4. Anti-stress effects regulatory mechanisms of plant adaptogens / O. N. Voskresensky, A. P. Levitsky, O. L. Skiba [et al.] // Актуальні питання тканинної терапії та перспективи застосування природних біологічно активних речовин у сучасній медицині : наук.-практ. конф. : тези доп. – К., 2003. – С. 14.
5. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Council of Europe, 1986. – 1986. – № 123. – P. 52.
6. Иммуномодулирующее действие препаратов витамина К и его усиление рибоксином при остром холодовом стрессе / Н. А. Быстрова, И. Л. Бровкина, Л. Г. Прокопенко, Б. С. Утешев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2000. – № 5. – С. 50–53.
7. Сван О. Вплив подразнень з різних відділів жовчовивідних шляхів на стан вегетативних реакцій в експерименті / О. Сван, І. Смільська, М. Швалюк : тези доп. III Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1999. – С. 331–332.
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
9. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management / F. Lammert, H. U. Marschall, A. Glantz, S. Matern // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 33. – P. 1012–1021.

Отримано 24.01.14

ГІСТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ТА ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ПРИ МОНО- І ПОЛІТРАВМІ

ГІСТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ТА ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ПРИ МОНО- І ПОЛІТРАВМІ – У статті представлено результати гістологічних досліджень тканин печінки та кістки при моделюванні моно- та політравми. Отримані результати дозволяють стверджувати, що тяжка поєднана травма пригнічує процеси регенерації кісткової тканини, призводить до дегенеративно-дистрофічних змін паренхіми печінки та порушення її функції. Тому при лікуванні постраждалих з політравмою слід враховувати не тільки локальні особливості перелому, але й системні розлади.

ГІСТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОСТНОЙ ТКАНИ И ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПРИ МОНО- И ПОЛИТРАВМЕ – В статье представлены результаты гистологических исследований ткани печени и костной ткани при моделировании моно- и политравмы. Полученные результаты позволяют утверждать, что тяжелая сочетанная травма подавляет процессы регенерации костной ткани, приводит к дегенеративно-дистрофическим изменениям паренхимы печени и нарушению ее функции. Поэтому при лечении пострадавших с политравмой следует учитывать не только локальные особенности перелома, но и системные расстройства.

HISTOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BONE TISSUE AND LIVER TISSUE ON CONDITION OF MONO- AND POLYTRAUMA – The results of histological studies of liver tissue and bone tissue on condition of mono- and polytrauma was presented in the article. These results suggest that severe combined trauma inhibits the regeneration of bone tissue, leading to degenerative changes in the liver parenchyma and the violation of its functions. Therefore, while treatment of victims with polytrauma should be considered not only the local features of the fracture, but also systemic disorders.

Ключові слова: політравма, кісткова тканина, печінкова тканина.

Ключевые слова: политравма, костная ткань, печеночная ткань.

Key words: polytrauma, bone tissue, liver tissue.

ВСТУП У розвинутих країнах урбанізація суспільних відносин, науково-технічний прогрес на виробництві й транспорті поставили травму в ряд найбільш важливих соціальних проблем [1, 2]. У віковій групі від 1 до 34 років вона є основною причиною смерті, а серед підлітків і юнаків цей показник сягає 80 %. Серед осіб похилого віку рівень травматизму значно нижчий, але більш висока (приблизно у 5 разів) вірогідність летального наслідку і значно вищі (близько 1000 доларів США на 1 людину на добу) витрати на лікування. У даний час зусилля економічно розвинутих країн щодо боротьби з травматизмом стали елементом їх державної політики. Це показують і об'єми фінансування наукових досліджень з травматизму. В середньому вони складають у Канаді 1 %, в США – 1,8 %, у Японії – 2,6 % валового національного продукту [3, 4].

Локальні травми можна розглядати як місцевий процес, що не впливає на організм і не призводить до розвитку травматичної хвороби [5]. До розвитку травматичної хвороби призводять множинні та поєднані травми. Пошук нових морфологічних змін моно- і політравми можуть розширити існуючі уяв-

лення про перебіг, прогнозування наслідків та попередження ускладнень травматичної хвороби [2].

Метою дослідження було дослідити структурно-морфологічні зміни кісткової тканини та печінки при моно- і політравмі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для створення моделі політравми використано спосіб згідно з патентом України на корисну модель № 30028 [5]. В якості експериментальних тварин використано білих щурів лінії Вістар масою 180–200 г. Під тіопенталовим наркозом (60 мг/100 г маси) тварині здійснювали переломи стегнової кістки, кісток гомілки, крововтрату та створення паранефральної гематоми (кров із стегнової вени вводили в паранефральний простір з розрахунку 1 мл на 100 г маси) у 30 тварин. В якості моделі ізольованої травми здійснювали тільки перелом кісток гомілки на рівні її середньої третини (30 особин). При виконанні досліджень дотримувалися морально-етичних норм, правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин (1977), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин та інших нормативних актів.

Матеріал для гістологічного дослідження отримували на 3, 7, 14 та 21 доби після виведення тварин з експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом. Для гістологічного дослідження забирали шматочки печінки, які фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну з наступним ущільненням у парафіні та кісткову тканину. Отримані на санному мікроскопі зрізи фарбували гематоксиліном та еозинном, за якими вивчали структуру печінки після моделювання моно- і політравми. Використовували мікроскоп “ЛОМО Биолом” і систему цифрового виведення зображень гістологічних препаратів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При гістологічному дослідженні тканин у ділянці перелому великогомілкової кістки за 3 доби після експериментальної монотравми остеони компактного шару кістки розташовані впорядковано й були звичайної форми та розмірів. Кожен остеон відмежований від сусіднього вставними пластинками. Спостерігали розширені ділянки кісткової тканини зі значним погіршенням тинкторіальних властивостей та вільні остеоцитарні порожнини. Відмічали часткове розширення судин в центральних каналах. Просвіти судин вивчені форменими елементами крові (рис. 1).

В окремих ділянках на тлі набряку кісткового мозку виявляли початкові явища проліферації клітин кісткового мозку з формуванням остеогенної тканини на тлі фіброретикулярного кісткового мозку. Крім цього, спостерігали потовщення та розволокнення окістя, відшарування його від власне компактного шару кістки.

Зміни структури кісткової тканини за 3 доби після моделювання політравми були аналогічними, але більш вираженими. Остеони зберігали характерну

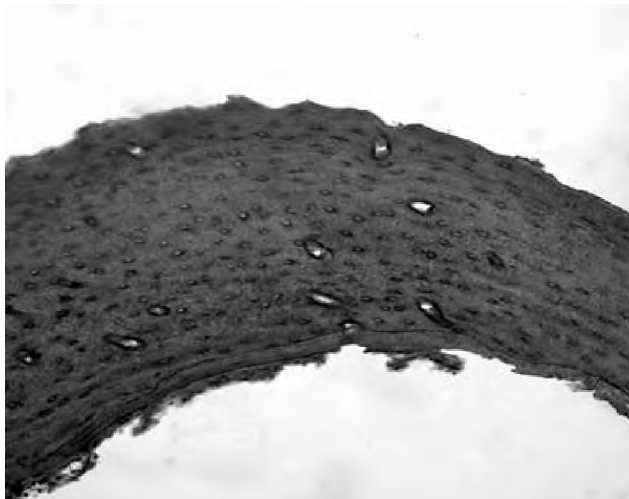


Рис. 1. Структура компактного шару великогомілкової кістки тварини в ділянці перелому за 3 доби після моделювання моно-травми. Дегенеративно-дистрофічні й некротичні зміни кісткової тканини. Забарвлення гематоксиліном і еозином x 200.



Рис. 2. Структура кісткової тканини діяфіза великогомілкової кістки тварини через 3 доби після моделювання політравми. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 160.

будову, просвіти їх судин виглядали розширеними (рис. 2). Ці структурні зміни свідчать про виразні розлади кровообігу, які й призводять до дистрофічних та некротичних змін кісткової тканини.

На 7–14 доби при монотравмі патологічні зміни кісткової тканини, описані в строк спостереження за 3 доби після травми, зберігалися та практично не збільшувалися. У кістковому мозку відбувалися активні проліферативні процеси з формуванням фіброретикулярної тканини, а в ділянці травми – періостальне та ендостальне кісткоутворення (рис. 3). Кровонаповнення судин окістя та кісткового мозку дещо зменшувалося.

При політравмі у ці строки спостереження розлади внутрішньо-кісткового кровопостачання були більш вираженими, наслідком яких було значне посилення та розповсюдження дистрофічних та некротичних змін, а також пригнічення проліферативної реакції, що проявлялося слабким періостальним та ендостальним кісткоутворенням (рис. 4).

На 21 добу моделювання монотравми структура кісткової тканини була представлена потовщеним окістям, формуванням періостальної та ендостальної мозолі.

У випадках моделювання політравми спостерігали розповсюджені дистрофічні та некротичні патологічні зміни з боку кісткової тканини та кісткового мозку (рис. 5).

При дослідженні структури печінки встановлено, що на 3-ю добу після монотравми структура печінкової частки була збереженою, гепатоцити розташовувались балками, проте просвіти між ними верифікувались слабо. Центральні вени та синусоїди були нерівномірно кровонаповнені, простори Діссе розширені, виповнені аморфними білковими масами. Центральні та портальні вени розширені, повнокровні, цитоплазма гепатоцитів була неоднорідною. Ядра великі, чітко контуровані, проте мали різні розміри (рис. 6). Часто серед просвітлених перисинусоїдальних просторів виявляли вільні макрофаги.

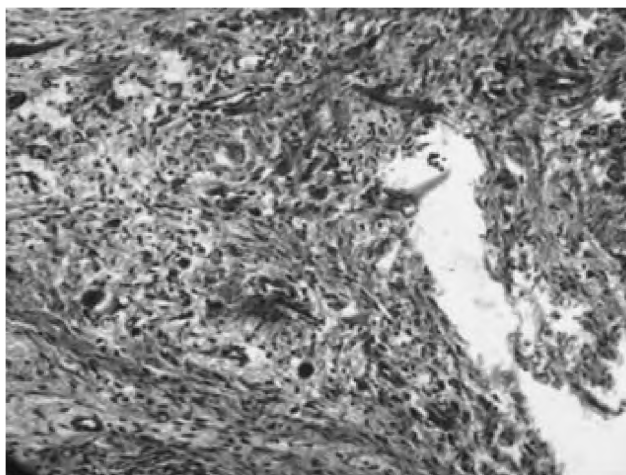


Рис. 3. Формування фіброретикулярної тканини в ділянці моделювання монотравми на 7 добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 160.

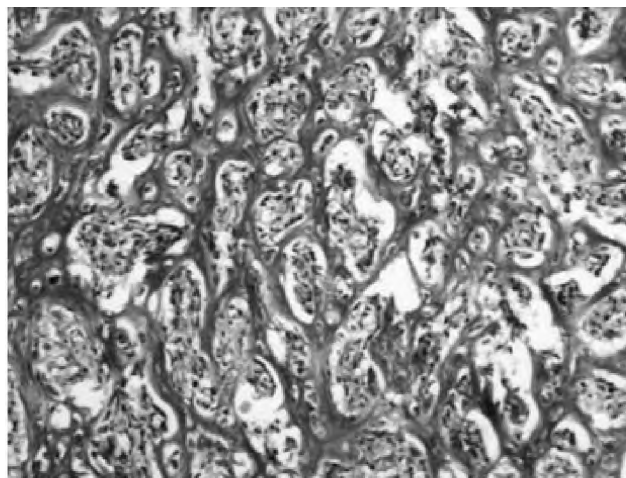


Рис. 4. Формування ендостальної кісткової тканини. 21 доба експерименту з моделюванням монотравми. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 160.

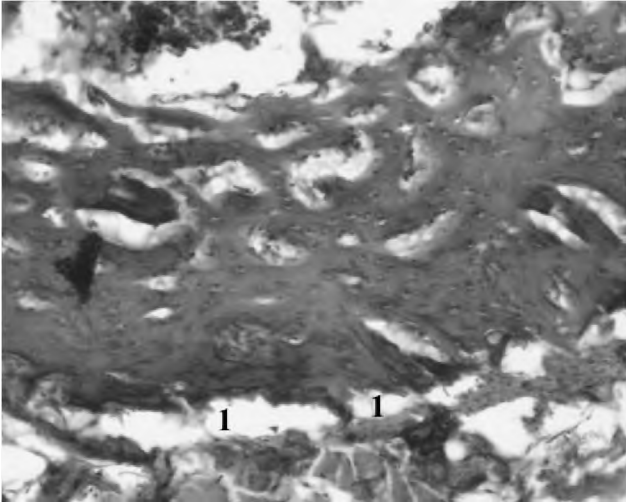


Рис. 5. Структура кісткової тканини тварини на 21 добу після моделювання політравми: 1 – розпушення волокнистого шару окістя; відсутність репаративного остеогенезу. Забарвлення гематоксилином і еозином. x160.

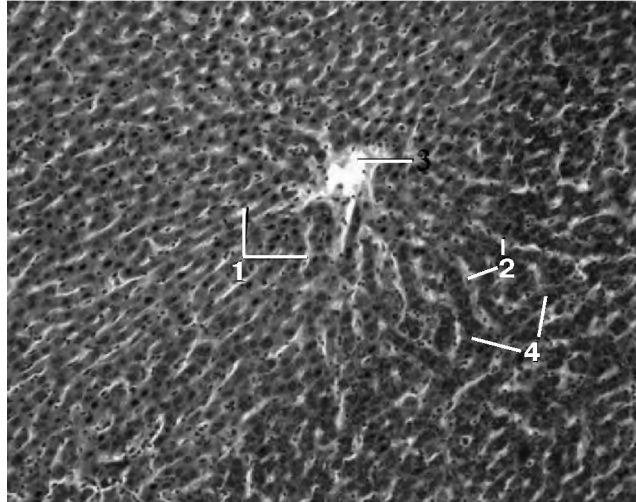


Рис. 6. Структура печінкової тканини тварини за 3 доби після моделювання монотравми: 1 – просвіти між гепатоцитами; 2 – простори Діссе; 3 – портальні вени; 4 – гепатоцити. Забарвлення гематоксилином і еозином. x 160.

При політравмі на 3-ю добу експерименту більшість вен була малокровною, синусоїдні капіляри нерівномірно кровонаповнені, простори Діссе різко розширені й містили достатню кількість макрофагів (рис. 7). Центролобулярні гепатоцити були здавлені, з ознаками помірної білкової дистрофії. Цитоплазма клітин інтенсивного забарвлення, ядра незмінні, проте зустрічались ознаки апоптозу. Ці зміни свідчать про розвиток дистрофічно-некротичних змін. Портальні тракти були розширеними за рахунок збільшення кількості периваскулярних клітинних інфільтратів. Судини портальних трактів розширені, повнокровні.

На 7-му добу після моделювання монотравми центральні вени та синусоїди були незначно розширені й містили невелику кількість еритроцитів. Спостерігалась помірна макрофагальна активність у просторах Діссе. Портальні тракти містили незначний лімфогістіоцитар-

ний інфільтрат. Гепатоцити візуально змінювались мало, цитоплазма була дрібнозернистою, ядра були чітко контуровані, гіперхромні. Просвітлена цитоплазма окремих клітин свідчила про утилізацію глікогену (рис. 8).

При політравмі на 7-му добу зміни, що були виявлені на 3-тій добу, зберігалися (рис. 9). Клітини мали чіткі контури, центральні вени та синусоїди були частково розширеними та повнокровними. Портальні тракти потовщувались за рахунок розширення та повнокров'я судин і помірної лімфогістіоцитарної інфільтрації.

На 14-ту та 21-шу доби після моделювання монотравми морфологічна картина тканин печінки практично відповідала нормі, разом з тим, як при політравмі розширення та повнокров'я судин портальних трактів та лімфо-гістіоцитарна інфільтрація зберігалися й на 21-шу добу експерименту (рис. 10).

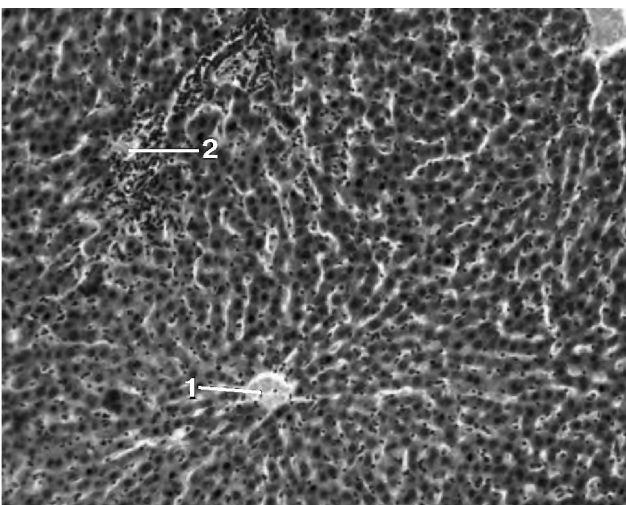


Рис. 7. Структура печінки тварин через 3 доби після моделювання політравми: 1 – просвіт вен; 2 – макрофаги. Забарвлення гематоксилином і еозином. x 160.

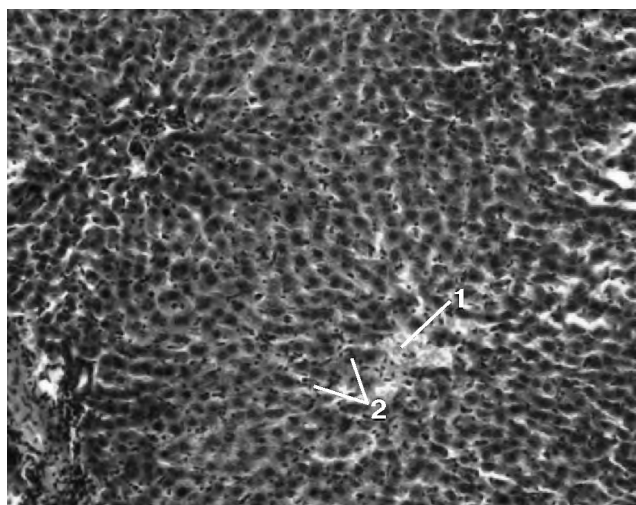


Рис. 8. Структура печінки тварин при моделюванні монотравми на 7 добу експерименту: 1 – центральні вени; 2 – макрофаги у просторах Діссе. Забарвлення гематоксилином і еозином. x160.

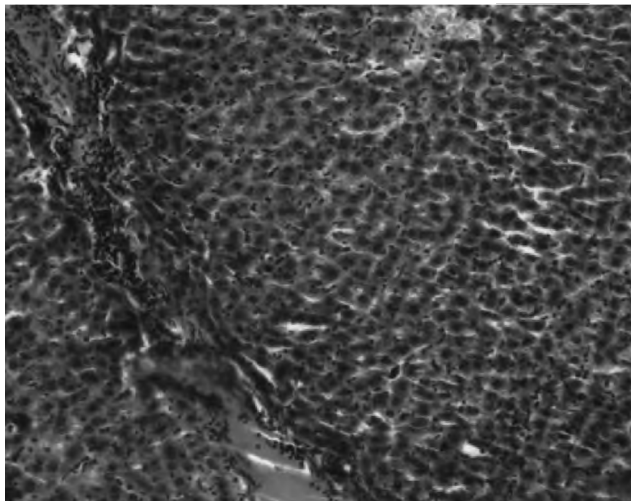


Рис. 9. Структура печінки тварин на 7 добу експерименту при моделюванні політравми. Забарвлення гематоксилином і еозином. x 160.

Отримані у результаті вивчення тканини ураженої кістки та тканини печінки в експериментальних тварин з моделлю ізолюваної та поєднаної травми дозволяють стверджувати, що тяжка поєднана травма сприяє не тільки пригніченню процесів регенерації кісткових тканин, пошкоджених в результаті перелому, але й супроводжується вираженими дегенеративно-дистрофічними змінами паренхіми печінки, які призводять до порушення її функцій. Ці процеси можна розцінювати як прояв поліорганної недостатності, що характерна тяжкій поєднаній травмі. Терміни максимально виражених змін у тканинах кістки та печінки цілком відповідають періодам травматичної хвороби за клінічними даними.

ВИСНОВКИ 1. На 3-ю добу експерименту в тканинах ураженої кістки та паренхіми печінки експериментальних тварин спостерігають розлади кровопостачання, набряк та розвиток дегенеративно-дистрофічних змін з боку, які були більш значимими у тварин з моделлю політравми.

2. На 7-му, 14-ту та 21-шу доби експерименту в обох групах тварин переважали дистрофічні та некротичні зміни кісткової тканини та окістя. Але при політравмі ці процеси прогресували, а регенераторна активність кістки була низькою. При монотравмі мала місце регенераторна активність кісткової тканини.

3. Відмінністю структурних змін печінки при політравмі, порівняно із монотравмою, є переважання у загальній морфологічній картині дистрофічно-некротичних змін на тлі гострих гемодинамічних порушень. На 7–14 доби експерименту ці зміни зберігалися та виявлявся набряк строми із лімфоцитарною інфільтра-

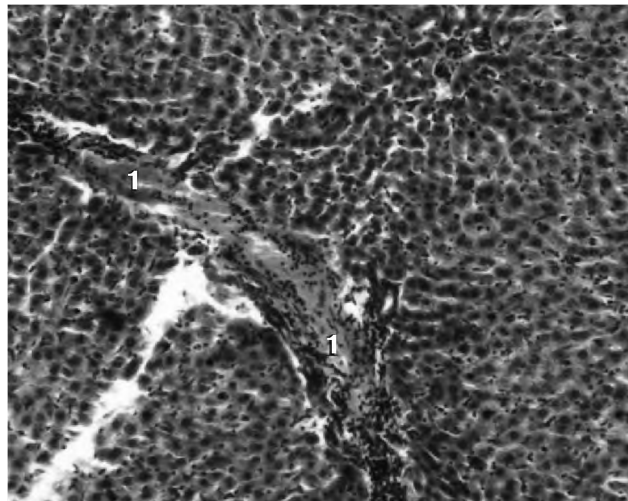


Рис. 10. Гістологічна структура печінки тварини при політравмі на 21 добу експерименту. Забарвлення гематоксилином і еозином. x 160.

цією та повнокров'ям судин, що можна розцінювати як морфологічний еквівалент поліорганної недостатності.

4. У постраждалих з поєднаною скелетною травмою при визначенні тактики лікування слід враховувати не тільки локальні особливості перелому, але й системні розлади. Особливу небезпеку в аспекті розвитку поліорганної недостатності має термін від 7 до 14 діб з моменту травми.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гайко Г. В. Теоретичні та практичні аспекти травматизму в Україні / Г. В. Гайко, А. Н. Костюк // Травма. – 2003. – Т. 4, № 6. – С. 603–607.
2. Ельський В. Н. Концепция травматической болезни на современном этапе и аспекты прогнозирования ее исходов / В. Н. Ельський, В. Г. Климовицкий, В. Н. Пастернак // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2003. – Т. 12. – № 1. – С. 87–92.
3. The costs of traumatic brain injury: a literature review / I. Humphreys, R. L. Wood, C. J. Phillips, S. Macey // Clinicoecon. Outcomes Res. – 2013. – Vol. 5. – P. 281–287.
4. Walt G. Mapping the global health architecture / G. Walt, N. Spicer, K. Buse // Making Sense of Global Health Governance: The Policy Perspective / Ed. by K. Buse, W. Hein, N. Drager. – London: Palgrave Macmillan, 2009. – P. 74–113.
5. Fulkerson E.W. Timing issues in fracture management: a review of current concepts / E. W. Fulkerson, K. A. Egol // Bull. NYU Hosp. Jt. Dis. – 2009. – Vol. 67, N 1. – P. 58–67.
6. Патент на корисну модель № 30028, Україна МПК 2006G09B23/00. Спосіб моделювання політравми / Т. Я. Секела, А. А. Гудима (Україна); Тернопільський мед. університет. – № U 2007 10471 ; заявл 21.09.2007; опубл. 11.2.08 ; Бюл. № 3. – 4 с.

Отримано 30.01.14

ОЦІНКА ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК У СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ІЗ СУЛЕМОВОЮ НЕФРОПАТІЄЮ ПРИ СОЛЬОВОМУ НАВАНТАЖЕННІ ЗА УМОВ БЛОКАДИ НИРКОВИХ ПРОСТАГЛАНДИНІВ ІНДОМЕТАЦИНОМ

ОЦІНКА ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК У СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ІЗ СУЛЕМОВОЮ НЕФРОПАТІЄЮ ПРИ СОЛЬОВОМУ НАВАНТАЖЕННІ ЗА УМОВ БЛОКАДИ НИРКОВИХ ПРОСТАГЛАНДИНІВ ІНДОМЕТАЦИНОМ – У дослідках на 60 білих нелінійних статевонезрілих (одномісячних) щурах-самцях оцінка показників функції нирок із сулемовою нефропатією при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію в об'ємі 5 % від маси тіла за умов блокади продукції ниркових простагландинів індометацином виявила гальмування діурезу, зменшення проявів синдрому втрати іонів натрію з сечею на тлі гіпернатріємії. Розлади клубочково-канальцевого балансу характеризувалися втратою позитивних кореляційних залежностей між відносною реабсорбцією води з клубочковою фільтрацією, фільтраційною фракцією та абсолютною реабсорбцією іонів натрію. Встановлені зміни клубочково-канальцевого балансу в статевонезрілих щурів з сулемовою нефропатією при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію за умов введення індометацину призводить до блокади продукції ниркових простагландинів.

ОЦЕНКА НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС С СУЛЕМОВОЙ НЕФРОПАТИЕЙ ПРИ СОЛЕВОЙ НАГРУЗКЕ В УСЛОВИЯХ БЛОКАДЫ ПОЧЕЧНЫХ ПРОСТАГЛАНДИНОВ ИНДОМЕТАЦИНОМ – В опытах на 60 белых нелинейных неполовозрелых (одномесечных) крысах-самцах оценка показателей функции почек при сулемовой нефропатии с нагрузкой 3 % раствором хлорида натрия в объеме 5 % от массы тела в условиях блокады продукции почечных простагландинов индометацином показала снижение диуреза, уменьшение степени синдрома потери ионов натрия с мочей на фоне гипернатриемии. Расстройства клубочково-канальцевого баланса характеризовались потерей положительных корреляционных связей относительной реабсорбции воды с клубочковой фильтрацией, фильтрационной фракцией и абсолютной реабсорбцией ионов натрия. Установленные изменения клубочково-канальцевого баланса у половозрелых крысах с сулемовой нефропатией при нагрузке 3 % раствором хлорида натрия на фоне введения индометацина ведёт к блокаде продукции почечных простагландинов.

ASSESSMENT DISORDERS OF RENAL FUNCTION IN IMMATURE RATS WITH INBLIMATE NEPHROPATHY BY SALT LOADING UNDER CONDITIONS OF RENAL PROSTAGLANDINS BLOCKADE WITH INDOMETHACIN – In experiments on 60 white non-linear immature (1-month old) male rats the estimation of indices of renal function with sublimate nephropathy at loading by 3 % sodium chloride solution in volume of 5 % of the body weight under conditions of blockade of renal prostaglandins productions with indomethacin has shown inhibition of diuresis, decrease of sign of the syndrome of sodium ions loss with urine against the background of hypernatremia. Disorders of glomerular-calcic balance were characterized by the loss of positive correlative dependences of relative reabsorption of water with glomerular filtration, filtrativ fraction and absolute reabsorption of sodium ions. It has been established that under the condition of 3 % solution of sodium chloride loading in case of sublimate nephropathy in mature rats, the polyuric form of acute renal failure develops being conditioned by highest mobilization of the compensatory abilities of prostaglandin E₂, a vasodilator of afferent kidney arteriole and a factor having natriuretic effect in relation to water diuresis order in which the oliguric form of acute renal failure takes place. The block of kidney prostaglandins by indomethacin under such conditions leads to the renal vasospasm and the development of oliguria. At the moment, the analysis of the

effect of kidney prostaglandins block by indometacin on the characteristics of renal functions in immature rats with sublimate nephropathy under the 3 % solution of sodium chloride loading has practically been not carried out.

Ключові слова: сулемова нефропатія, навантаження 3 % розчином хлориду натрію, індометацин, статевонезрілі щури.

Ключевые слова: сулемовая нефропатия, нагрузка 3 % раствором хлорида натрия, индометацин, неполовозрелые крысы.

Key words: sublimate nephropathy, loading by 3 % sodium chloride solution, indomethacin, immature rats.

ВСТУП З літературних джерел відомо, що за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію за сулемовою нефропатією у статевозрілих щурів розвивається поліурична форма гострої ниркової недостатності [3], що зумовлено максимальною мобілізацією компенсаторних можливостей простагландину E₂ [4, 8] як вазодилатора приносної артерії нирок та чинника з натрійуретичним механізмом дії по відношенню до режиму водного діурезу, за якого має місце олігурична форма гострої ниркової недостатності [2, 7, 10]. Блокада ниркових простагландинів індометацином за даних умов призводить до спазму судин нирок та розвитку олігурії [3]. Разом з тим, аналіз впливу блокади ниркових простагландинів індометацином на показники функції нирок у статевонезрілих щурів із сулемовою нефропатією при навантаженні розчином 3 % хлориду натрію практично не проводилася.

Метою дослідження стало з'ясувати вплив блокади ниркових простагландинів індометацином на показники функції нирок у статевонезрілих щурів із сулемовою нефропатією при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти проведені на 40 білих нелінійних статевонезрілих (одномісячних) щурах-самцях масою 0,06–0,08 кг. Функціональний стан нирок вивчали за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію через 24 год розвитку сулемовою нефропатією (підшкірне введення сулеми в дозі 5 мг/кг), для чого досліджуваний розчин при температурі 37 °C у кількості 5 % від маси тіла за допомогою металевого зонда вводили щурам у шлунок, з подальшим збиранням сечі впродовж 2 год. Величину діурезу (V) оцінювали в мл/2 год 100 г маси тіла. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під ефірним наркозом. Кров збирали в пробірки з гепарином. Клубочкову фільтрацію (C_{cr}) оцінювали за кліренсом ендogenous креатиніну, яку розраховували за формулою:

$$C_{cr} = U_{cr} \cdot V / P_{cr}$$

де U_{cr} і P_{cr} – концентрації креатиніну в сечі й плазмі крові відповідно.

Фільтраційну фракцію іонів натрію (FFNa⁺) оцінювали за формулою:

$$FFNa^+ = C_{cr} \cdot PNa^+$$

Екскрецію іонів натрію та калію ($EFNa^+$, EFK^+) оцінювали за формулами:

$$EFNa^+ = V \cdot UNa^+$$

$$EFK^+ = V \cdot UK^+$$

Відносну реабсорбцію води (RH_2O %) розраховували за формулою:

$$RH_2O \% = (C_{cr} - V) / C_{cr} \cdot 100 \%$$

Розраховували кліренс іонів натрію (CNa^+) за формулою:

$$CNa^+ = V \cdot UNa^+ / PNa^+$$

Відносну реабсорбцію іонів натрію ($RFNa^+$ %) розраховували за формулою:

$$RFNa^+ \% = (1 - V \cdot UNa^+ / C_{cr} \cdot PNa^+) \cdot 100 \%$$

де PNa^+ – концентрація іонів натрію в плазмі крові, UNa^+ – концентрація іонів натрію в сечі (оцінювали методом фотометрії полум'я) [1, 6].

Клубочково-канальцевий баланс досліджували шляхом проведення кореляційного аналізу між процесами клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції іонів натрію, абсолютної реабсорбції іонів натрію та відносної реабсорбції води [5].

Індометацин як блокатор продукції ниркових простагландинів вводили за допомогою зонда внутрішньошлунково в дозі 5 мг/кг на 1 % розчині желатину впродовж 3-х днів [3].

Статистичну обробку даних проводили на комп'ютері за допомогою програми "Statgrafics", "Exel 7.0" та "Statistica".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Таблиця 1. Показники функції нирок при сулемовій нефропатії за умов блокади ниркових простагландинів індометацином у статевонезрілих щурів при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію в об'ємі 5 % від маси тіла зі збором сечі впродовж 2 год ($x \pm Sx$)

Показник	Введення сулеми, навантаження 3 % розчином хлориду натрію, статевонезрілі щури (n=10)	Введення сулеми, навантаження 3 % розчином хлориду натрію + індометацин, статевонезрілі щури (n=10)
Діурез (мл/2 год · 100 г)	2,78±0,236	0,67±0,083 p<0,001
Відносний діурез (%)	55,62±4,725	13,50±1,668 p<0,001
Концентрація іонів натрію в сечі (ммоль/л)	77,75±8,261	20,62±5,916 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год · 100 г	215,86±28,349	10,20±1,217 p<0,001
Концентрація іонів калію в сечі (ммоль/л)	21,70±2,051	18,05±1,670
Екскреція іонів калію (мкмоль/2 год · 100 г)	59,97±6,810	11,86±1,811 p<0,001
Концентрація креатиніну в сечі (ммоль/л)	1,950±0,075	3,75±0,351 p<0,001
Клубочкова фільтрація (мкл/хв · 100 г)	553,7±96,36	341,1±49,55
Відносна реабсорбція води (%)	94,80±0,788	98,18±0,267 p<0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі крові (ммоль/л)	144,5±1,48	163,5±3,16 p<0,001
Фільтраційна фракція іонів натрію (мкмоль/хв · 100 г)	79,73±13,563	55,26±7,486
Екскреторна фракція іонів натрію (мкмоль/хв · 100 г)	1,79±0,236	0,085±0,101 p<0,001

Примітки: 1) p – вірогідність різниць порівняно з сулемовою нефропатією за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію; 2) n – число спостережень.

щурів із сулемовою нефропатією при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію в об'ємі 5 % від маси тіла за умов блокади продукції ниркових простагландинів індометацином виявив більш високі показники концентрації креатиніну в сечі, відносної реабсорбції води, концентрації іонів натрію в плазмі крові, відносної реабсорбції іонів натрію, концентраційного індексу креатиніну (табл. 1). Разом з тим, за умов блокади продукції ниркових простагландинів індометацином були більш низькими показники діурезу, відносного діурезу, концентрації іонів натрію в сечі та його екскреції, екскреції іонів калію, концентраційного індексу іонів натрію, співвідношення концентрацій іонів натрію до калію сечі, кліренсу іонів натрію, співвідношення екскреції іонів натрію та калію до креатиніну сечі.

Аналіз клубочково-канальцевого балансу в статевонезрілих щурів із сулемовою нефропатією при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію в об'ємі 5 % від маси тіла за умов блокади продукції ниркових простагландинів індометацином виявив втрату позитивних кореляційних залежностей відносної реабсорбції води з клубочковою фільтрацією, фільтраційною фракцією та абсолютною реабсорбцією іонів натрію (рис. 1, 2).

Навантаження 3 % розчином хлориду натрію при сулемовій нефропатії у статевонезрілих щурів не викликає розвитку поліуричної форми гострої ниркової недостатності за умов блокади ниркових простагландинів індометацином [3], що зумовлене виключенням компенсаційних можливостей простагландину E_2 [4] як вазодилатора приносної артерії нирок та

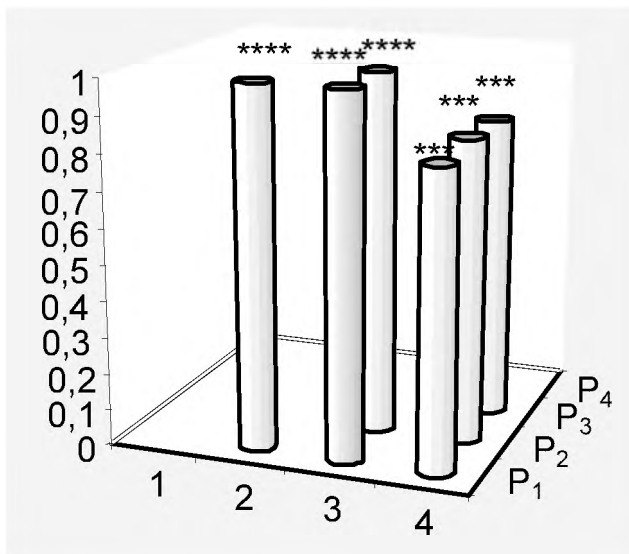


Рис. 1. Стан клубочково-канальцевого балансу нирок при сулемовій нефропатії у статевонезрілих щурів за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію.

Примітки: 1) p_1 – клубочкова фільтрація (мкл/хв/100г);
2) p_2 – фільтраційна фракція іонів натрію (мкмоль/хв/100 г);
3) p_3 – абсолютна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/хв/100 г);
4) p_4 – відносна реабсорбція води (%); вірогідність кореляційного зв'язку відзначено: *** – $p < 0,01$; **** – $p < 0,001$.

чинника з натрійуретичним механізмом дії. Дані факти підтверджуються гальмуванням діурезу, відносно-го діурезу, концентрації іонів натрію в сечі та його екскреції, концентраційного індексу іонів натрію, кліренсу іонів натрію, співвідношення екскреції іонів натрію до креатиніну сечі.

Зниження компенсаційних можливостей щодо розвитку синдрому втрати іонів натрію за умов досліду в статевонезрілих щурів призводить до порушення гомеостазу іонів натрію з розвитком гіпернатріємії.

Більш низькі значення концентрації та екскреції іонів калію з сечею за умов досліду в статевонезрілих щурів зумовлені менш суттєвим впливом альдостерону [9] на зазначені процеси. Більш високе значення відносної реабсорбції води в умовах досліду зумовлене недостатнім ступенем зрілості натрійуретичних механізмів у тварин молодшої вікової групи. Цим же пояснюються вищі значення показника відносної реабсорбції іонів натрію. Невиявлені відмінності щодо концентрації та екскреції білка з сечею зумовлені відсутністю впливу блокади продукції простагландинів на пошкодження проксимального канальця в статевонезрілих тварин за умов досліду.

Встановлені зміни клубочково-канальцевого балансу в статевонезрілих щурів із сулемовою нефропатією при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію в об'ємі 5 % від маси тіла за умов блокади продукції ниркових простагландинів індометацином із втратою позитивних кореляційних залежностей відносно реабсорбції води з клубочковою фільтрацією, фільтраційною фракцією та абсолютною реабсорбцією іонів натрію підтверджує факт впливу простагландинів на зазначені процеси в статевонезрілих щурів.

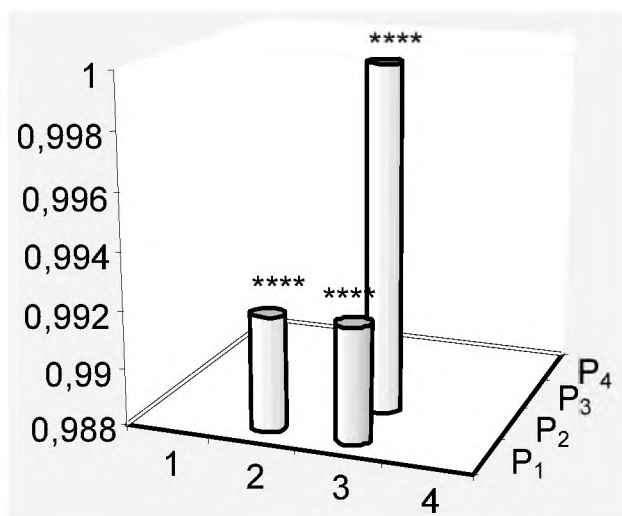


Рис. 2. Стан клубочково-канальцевого балансу нирок при сулемовій нефропатії у статевонезрілих щурів за умов навантаження розчином 3 % хлориду натрію на фоні блокади ниркових простагландинів індометацином.

Примітки: 1) p_1 – клубочкова фільтрація (мкл/хв/100г);
2) p_2 – фільтраційна фракція іонів натрію (мкмоль/хв/100 г);
3) p_3 – абсолютна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/хв/100 г);
4) p_4 – відносна реабсорбція води (%); вірогідність кореляційного зв'язку.

ВИСНОВКИ 1. У дослідах на білих нелінійних статевонезрілих (одномісячних) щурах-самцях оцінка показників функції нирок із сулемовою нефропатією при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію в об'ємі 5 % від маси тіла за умов блокади продукції ниркових простагландинів індометацином виявила гальмування діурезу, зменшення проявів синдрому втрати іонів натрію з сечею на тлі гіпернатріємії.

2. Розлади клубочково-канальцевого балансу за умов досліду характеризуються втратою позитивних кореляційних залежностей відносно реабсорбції води з клубочковою фільтрацією, фільтраційною фракцією та абсолютною реабсорбцією іонів натрію.

Перспективи подальших досліджень Проведення багатофакторного регресійного аналізу взаємозв'язків між показниками функції нирок у статевозрілих та статевонезрілих щурів із сулемовою нефропатією при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію в об'ємі 5 % від маси тіла за умов блокади продукції ниркових простагландинів індометацином.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гоженко А. И. Возрастные особенности осморегулирующей функции почек белых крыс / А. И. Гоженко, С. И. Долوماتов, Л. В. Романив // Нефрология. – 2003. – Т. 7, № 2. – С. 82–85.
2. Кухарчук О. Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : 14.03.05/ Буковинська держ. мед. академ. – Одеса, 1996. – 36 с.
3. Кузнецова А. А. Осморегулирующая функция почки и экскреция с мочой простагландина E_2 при остром пиелонефрите у детей / А. А. Кузнецова // Педиатрия. – 2002. – № 2. – С. 13–17.
4. Кухарчук О. Л. Простагландини нирок та нефрологічна патологія // Простагландини. – Чернівці : Медінститут, 1997. – С. 38–42.

5. Роговий Ю. Є. Патолофізіологія гепаторенального синдрому на поліуричній стадії сулемової нефропатії / Ю. Є. Роговий, О. В. Злотар, Л. О. Філіпова // Чернівці : Медичний університет, 2012. – 197 с.
6. Слободян К. В. Роль простагландину E₂ у виділенні осмотично концентрованої сечі за умов навантаження 3 % розчином натрію хлориду інтактних статевозрілих щурів / К. В. Слободян // Бук. мед. вісник. – 2008. – Т. 12, № 3. – С. 77–80.
7. Cogan M. G. Angiotensin II: a powerful controller of sodium transport in the early proximal tubule / M. G. Cogan // Hypertension. – 1990. – Vol. 15, N 5. – P. 451–458.
8. Glodny B. The vasodepressor function of the kidney: Prostaglandin E₂ is not the principal vasodepressor lipid of the renal medulla / B. Glodny // Acta physiol. Scand. – 2006. – № 3. – P. 419–429.
9. Jucknevicus I. Effect of aldosterone on renal transforming growth factor-beta / I. Jucknevicus, Y. Segal, S. Kren [et al] // Am. J. Physiol. – 2004. – Vol. 286, N 6. – P. 1059–1062.
10. Wong P. S. K. The action of angiotensin II on the intracellular sodium content of suspensions of rat proximal tubules / P. S. K. Wong, E. J. Johns // J. Physiol. – 1996. – Vol. 497, N 1. – P. 219–227.

Отримано 13.01.14

ДИНАМІКА ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В КРОВІ ЩУРІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ РАДИКУЛОІШЕМІЇ ТА ЇЇ ПАТОГЕНЕТИЧНА КОРЕКЦІЯ

ДИНАМІКА ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В КРОВІ ЩУРІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ РАДИКУЛОІШЕМІЇ ТА ЇЇ ПАТОГЕНЕТИЧНА КОРЕКЦІЯ – Метою дослідження було вивчення стану пероксидації ліпідів та антиоксидантного захисту при експериментальній дискогенній радикулоішемії у щурів та їх патогенетична корекція. В експерименті на 30 щурах лінії Вістар вивчали показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту під впливом альфа-ліпоєвої кислоти та мелатоніну. Введення альфа-ліпоєвої кислоти та мелатоніну окремо поліпшувало показники антиоксидантного захисту, а в їх комбінації ці зміни були більш вираженими.

ДИНАМИКА ПРОДУКТОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАДИКУЛОИШЕМИИ И ЕЁ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ – Целью исследования было изучение состояния пероксидации липидов и антиоксидантной защиты при экспериментальной дискогенной радикулоишемии у крыс и их патогенетическая коррекция. В эксперименте на 30 крысах линии Вистар изучались показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты под влиянием альфа-липоевой кислоты и мелатонина. Введение альфа-липоевой кислоты и мелатонина по отдельности улучшало показатели антиоксидантной защиты, а в их комбинации эти изменения были более выраженными.

DYNAMICS OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN RAT BLOOD IN EXPERIMENTAL RADICULOISCHEMIA AND ITS PATHOGENETIC CORRECTION – The aim was to study the state of lipid peroxidation and antioxidant protection in experimental discogenic radiculosis in rats and its pathogenetic correction. There were investigated 30 rats of Wistar line in the experiment. Lipid peroxidation and antioxidant protection were studied under the influence of alpha-lipoic acid and melatonin. The introduction of alpha-lipoic acid, melatonin alone improves antioxidant defense, and their combination makes these changes more pronounced.

Ключові слова: дискогенна радикулоішемія, пероксидація ліпідів, антиоксидантний захист, альфа-ліпоєва кислота + мелатонін.

Ключевые слова: дискогенная радикулоишемия, пероксидация липидов, антиоксидантная защита, альфа-липоевая кислота + мелатонин.

Key words: discogenic radiculosis, lipid peroxidation, antioxidant protection, alpha-lipoic acid + melatonin.

ВСТУП Проблема захворювання на дискогенну радикулоішемію (ДРІ) є однією з найважливіших у неврології, вертебрології та нейрохірургії. За даними ВООЗ, біль, який виникає внаслідок цієї патології, досягає розмірів пандемії і є соціально-економічною проблемою. Вона займає друге місце після ГРВІ після звернення хворих за допомогою до лікаря [1]. Незважаючи на зростаючий арсенал протизапальних та анальгезуючих лікарських засобів, традиційне лікування цього захворювання не завжди має позитивний результат.

Відомо, що посилення процесів пероксидації ліпідів відіграє істотну роль у патогенезі багатьох хвороб лю-

дини, у тому числі при формуванні запального процесу при ДРІ [2, 3]. Процеси окиснення та відновлення в нормальних умовах збалансовані, а в умовах патологічних змін при ДРІ виникає окиснювальний стрес, для якого характерним є порушення прооксидантного та оксидантного пошкодження нервової тканини [4]. Для стабілізації мембран клітин і покращення репаративних процесів тканин в останні роки все ширше використовують антиоксиданти. Одним з найактивніших антиоксидантів у хворих на ДРІ вважалась альфа-ліпоєва кислота (АЛК), але в останній час стало відомо, що мелатонін є більш активний у плані інактивації пероксильних радикалів. Крім антирадикальної дії він має протизапальну та антидегенеративну дію, стимулює активність антиоксидантних ферментів [3, 5, 6].

Мелатонін входить у природну систему захисту нейронів від агресії оксиду азоту (NO), накопичення якої підсилює нейротоксичність. Підвищення продукції NO пов'язане з індукцією NO-синтазою (iNOS), основними регуляторами якої є мелатонін, протизапальні цитокіни та індуктори оксидативного стресу. Зниження рівня NO під впливом мелатоніну, в тому числі за рахунок інгібування iNOS запобігає апоптозу та пригнічує фрагментацію ДНК нейронів. Це призводить до функціональних та структурних змін [3, 5].

Мелатонін зв'язує найтоксичніші гідроксильні радикали, пероксинітрид, NO, синглетний кисень та пероксильний радикал. Він є активним донором електронів і активно перехоплює активні форми кисню та знешкоджує радикали NO. Крім цього, він діє як вторинний антиоксидант, який стимулює активність глутатіон-пероксидази, яка перетворює перекис водню у воду, активує супероксиддисмутазу (СОД) і NOS та зв'язує іони металів з перемінною валентністю Fe²⁺, Cu²⁺, Mg²⁺, які мають прооксидантні властивості. Він взаємодіє практично з усіма субклітинними структурами, включно з ядром. Таким чином, мелатонін може бути однією з основних ланок у захисті організму від оксидативного стресу. Його антиоксидантні ефекти попереджають пошкодження нейроцитів різними агресивними продуктами деградації міжхребцевих дисків [3–5].

Метою роботи стало вивчення стану пероксидації ліпідів та антиоксидантного захисту при експериментальній дискогенній радикулоішемії у щурів та їх патогенетична корекція.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Моделювання дискогенної радикулоішемії. В експерименті використовували 30 щурів інбредної лінії Вістар масою (180,0±5,36) г. Тварин поділили на 5 груп по 6 щурів у кожній. Перша група (група порівняння) – інтактні тварини. Для відтворення дискогенної радикулоішемії у другій, третій, четвертій та п'ятій групах в експерименті проводили резекцію хвоста щура, з якого вилучали міжхребцевий диск та імплантували в хребцевий ка-

нал на рівні міжхребцевого диска L4-L5. Для проведення цих маніпуляцій тварин вводили у кетаміновий наркоз. У всіх щурів другої, третьої, четвертої та п'ятої груп розвивалась гостра радикулоішемія, що проявлялась у порушенні рухової функції нижніх кінцівок, тобто парапарезом. Тварини в другій групі не отримували лікарські засоби. В третій групі тварини отримували альфа-ліпоєву кислоту (АЛК) у дозі 8,5 мг/кг діючої речовини у фізіологічному розчині підшкірно, в четвертій – водний розчин мелатоніну (Melaxen®, "Unifarm", USA) у дозі 30 мг/кг підшкірно, в п'ятій групі тварини отримували АЛК + мелатонін у вище приведені дози. На 10 добу щурам вводили надмірну дозу тіопенталу, що спричиняла смерть. Для оцінювання результатів експерименту вивчали стан показників оксидантної та антиоксидантної систем в крові [7–9].

Утримання тварин та експерименти проводили відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), Гельсінської декларації (1964), уставу Української асоціації з біоетики і норм GLP (1992), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Експеримент відповідав вимогам Закону України № 3447-1 від 21. 02. 06 р. Про захист тварин від жорстокого поводження [10].

Інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в крові оцінювали за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА). Ак-

тивність СОД та каталази в крові визначали спектрометричним методом. Ферментативну активність NOS та кількість метаболітів NO визначали за модифікованим методом, запропонованим О. М. Ковальною та співавт. (2007). Активність церулоплазміну визначали за методом Равіна з використанням субстрату парафенілендіаміну [11, 12]. Крім цього, вивчали рівень кортизолу в крові імуноферментним методом. Мелатонін у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору Melatonin ELISA KIT.

Статистичну обробку матеріалу здійснювали на основі формалізованих протоколів обстеження на персональному комп'ютері за допомогою програм Stat. Graphics і Excel з використанням традиційних методів параметричної та непараметричної статистики [13].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Відповідь організму на моделювання гострої радикулоішемії проявляється розвитком пероксидації ліпідів і є ніщо інше як асептичне запалення (лейкоцитоз, еозинопенія, ШОЕ та ін.), а зміни деяких показників пероксидації (ДК, МДА в другій групі спостереження) як розгорнутий оксидативний стрес, комбінований зі стресом емоційної напруги, що представлено в таблицях 1–3. Клінічна картина експериментальної ДРІ, яку спостерігали у щурів, характеризувалась наявністю вираженого набряку та гіперемією оболонок поперекових корінців спинного мозку на рівні L4, L5 хребців, парапарезом задніх кінцівок та зниженням активності тварин, що виявлено при огляді тварин на другий день моделювання ДРІ.

Таблиця 1. Показники перекисного окиснення ліпідів у сироватці крові експериментальних тварин та їх зміни під впливом лікарських засобів (M±m)

Показник	Група				
	перша (n=6)	друга (n=6)	третья (n=6)	четверта (n=6)	п'ята (n=6)
ДК (ммоль/л)	13,60±0,11	42,51±0,97*	15,47±0,36**	17,79±1,33**	13,21±1,14**
МДА (мкмоль/л)	6,95±0,29	9,80±0,43*	8,76±0,09**	7,91±0,15**	7,23±0,17**

Примітка. p<0,05; відмінності вірогідні: * – вірогідність різниці показників порівняно з інтактною групою; ** – вірогідність різниці показників порівняно з другою групою.

Таблиця 2. Показники антиоксидантної системи в сироватці крові експериментальних тварин та їх зміни під впливом лікарських засобів (M±m)

Показник	Група				
	перша (n=6)	друга (n=6)	третья (n=6)	четверта (n=6)	п'ята (n=6)
СОД (ум. од.)	5,21±0,23	2,77±0,18*	3,97±0,22**	4,09±0,13**	4,54±0,26**
NOS (нмоль/хв-мг білка)	6,31±1,52	29,11±2,11*	17,33±2,32**	13,22±1,89**	9,23±2,35**
Каталаза (ум. од.)	4,53±0,31	1,86±0,35*	3,07±0,14**	4,11±0,13**	3,63±0,25**
Церулоплазмін (мг/%)	29,13±2,2	61,21±3,9*	36,22±1,7**	34,19±1,5**	30,33±2,4**

Примітка. p<0,05; відмінності вірогідні: * – вірогідність різниці показників порівняно з інтактною групою; ** – вірогідність різниці показників порівняно з другою групою.

Таблиця 3. Показники гормонів сироватки крові експериментальних тварин та їх зміни під впливом лікарських засобів (M±m)

Показник	Група				
	перша (n=6)	друга (n=6)	третья (n=6)	четверта (n=6)	п'ята (n=6)
Кортизол (нмоль/л)	41,70±2,11	89,67±2,24*	46,12±1,49**	47,8±1,32**	43,68±1,44**
Мелатонін (пг/мл)	26,30±4,4	11,12±1,21*	14,15±1,11**	19,71±2,13**	23,95±3,24**

Примітка. p<0,05; відмінності вірогідні: * – вірогідність різниці показників порівняно з інтактною групою; ** – вірогідність різниці показників порівняно з другою групою.

З приводу оцінки дії NO, як головного нейромедіатора, необхідно сказати, що патологічна стимуляція нейронів супроводжується активацією iNOS та вивільненням NO, підвищення продукції якого супроводжується індукцією нітрозилуючого стресу, головним регулятором якого може бути мелатонін, що представлено в таблиці 3. Тобто інгібування iNOS мелатоніном знижує рівень NO та його нейротоксичні прояви, гальмує механізми запалення і апоптоз нейронів. Проведене дослідження показало підвищення рівня NOS в другій групі, порівняно з інтактними тваринами, та його зниження у третій і четвертій та особливо у п'ятій, після застосування АЛК у комбінації з мелатоніном, що представлено в таблиці 2. Крім цього, в таблиці 2 показано, що в другій групі експериментальних тварин у відповідь на модульоване запалення відмічається зниження показників ферментативного антиоксидантного захисту (СОД, каталаза) та підвищення активності церулоплазміну. Застосування АЛК в комбінації з мелатоніном сприяло нормалізації цих показників у третій–п'ятій групах спостереження, що представлено в таблиці 2.

Таким чином, отримані результати в період проведеного експериментального дослідження свідчать, що поряд з нітрозилуючим стресом, тобто підвищення агресії NO в результаті його накопичення, мають місце оксидативний та стрес емоційної напруги, на тлі яких відмічались генералізована активація ПОЛ та зменшення антиоксидантних ферментів: СОД, NOS, каталази та підвищення церулоплазміну. Введення АЛК експериментальним тваринам в третій, мелатоніну в четвертій та АЛК+мелатонін у п'ятій групах суттєво поліпшило показники АОЗ на 10 добу. Отримані результати дозволяють вважати патогенетично спрямованим застосування альфа-ліпоєвої кислоти + мелатоніну в терапії в умовах гострої та хронічної дискогенної радикулоїшемії.

ВИСНОВКИ 1. В умовах експериментальної гострої дискогенної радикулоїшемії у щурів мали місце зміни, які відображають посилення процесів окиснювального метаболізму та зниження антиоксидантного захисту. Ці зміни посилюються вторинним функціональним пошкодженням, яке проявляється розвитком парапарезу та розвивається впродовж доби.

2. На тлі застосування в експериментальній моделі альфа-ліпоєвої кислоти і мелатоніну в третій та четвертій групах відмічалось більш виражене покращення рухових функцій порівняно з другою групою. Це підтверджувалось лабораторними показниками оксидантного та антиоксидантного метаболізму, які отримували на 10 добу. Покращення цих показників, особливо в четвертій групі, пов'язано переважно з тим, що мелатонін має крім перерахованих властивостей ще й антистресорні.

3. Застосування альфа-ліпоєвої кислоти в комбінації з мелатоніном в експерименті дискогенної ра-

дикулоїшемії сприяло підсиленню та прискоренню нормалізації показників антиоксидантного захисту та зменшенню проявів парапарезу.

Перспективи подальшого дослідження Виявлені позитивні зміни в показниках оксидантно-антиоксидантної системи під впливом застосування альфа-ліпоєвої кислоти та мелатоніну в експериментальних тварин з дискогенною радикулоїшемією дають змогу екстраполювати їх у клінічну практику як засіб патогенетичної терапії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Поворознюк В. В. Боль в нижней части спины. Распространенность, причины, механизмы развития и особенности диагностики [Електронний ресурс] / В. В. Поворознюк // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2011. – 1 (1). – Режим доступу до журна. : <http://www.mif-ua.com/archive/issue-16166/>
2. Дослідження пероксидної оксидзації ліпідів та антиоксидантного захисту організму в клінічній практиці : методичні рекомендації. – Львів, 2002. – С. 19–24.
3. Погорелов В. В. Патогенетичні взаємозв'язки між оксидантною та антиоксидантною системами в розвитку дискогенної радикулоїшемії / В. В. Погорелов, В. І. Жуков // Експериментальна і клінічна медицина. – 2012. – № 2 (55). – С. 91–96.
4. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания / [Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин и др.]. – Новосибирск : АРТА, 2008. – 284 с.
5. Тюпка Т. І. Стан пероксидації ліпідів та ефективність антиоксидантної терапії при експериментальному гінгівіті / Т. І. Тюпка, А. І. Лабунець // Вісник біології і медицини. – 2013. – Вип. 1, Т. 2 (99). – С. 166–168.
6. Парахонский А. П. Влияние мелатонина на иммунную систему / А. П. Парахонский // Современные наукоёмкие технологии. – 2007. – № 11. – С. 56–59.
7. Experimental model to study intervertebral disc herniation / A. de Suoza, L. Fernando, C. Amilcar, L. A. Helton // Rev. Bras. Orthop. – 2008. – Vol. 43, № 4.
8. Экспериментальные аспекты моделирования грыжи межпозвоночного диска / В. А. Радченко, Н. В. Дедух, Л. М. Бенгус, М. В. Шимон // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2011. – № 2. – С. 88–93.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 210–222.
10. Науково-практичні рекомендації з утриманням лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко [та ін.]. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.
11. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы организма и уровня перекисного окисления липидов // Методические рекомендации для докторантов, аспирантов, магистров, исполнителей НИР. – Харьков : ХГМУ, 2004. – 36 с.
12. 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. 16–18.
13. Гойко О. В. Практичне використання пакета STATISTIKA для аналізу медико-біологічних даних / О. В. Гойко. – К., 2004. – 76 с.

Отримано 10.01.14

ХАРАКТЕРИСТИКА SH-ГРУП ПРИ ГОСТРОМУ УРАЖЕННІ СЕРЦЯ ІМУННИМИ КОМПЛЕКСАМИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

ХАРАКТЕРИСТИКА SH-ГРУП ПРИ ГОСТРОМУ УРАЖЕННІ СЕРЦЯ ІМУННИМИ КОМПЛЕКСАМИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ – За кількістю SH-груп вивчали активність низькомолекулярних антиоксидантів у серці та сироватці крові при імунокомплексних захворюваннях. Моделлю цих захворювань була гостра сироваткова хвороба, відтворена на статевозрілих самцях морських свинок масою 0,380–0,400 кг. Тваринам дослідної групи одноразово внутрішньовенно вводили бичачий сироватковий альбумін (БСА) в дозі 500 мг/кг маси тварини. Забір матеріалу (кров, ендокард, міокард) проводили на 11 день після введення БСА. Було встановлено, що в результаті надмірного утворення імуних комплексів середніх розмірів ($p < 0,001$) підвищується активність пероксидного окиснення ліпідів ($p < 0,02$). Кількість сульфгідрильних груп зменшилася на 55 % як в ендокарді, так і у міокарді ($p < 0,001$). Це може свідчити про те, що після взаємодії з радикалами і пероксидами тиоли окиснилися з утворенням дисульфідів. Одночасно з тим, кількість SH-груп у сироватці крові дослідної групи зросла на 25 % ($p < 0,01$). Це, очевидно, пов'язано з підвищеною їх "міграцією" з пошкоджених клітин у периферичну кров та затримкою виведення з організму. Отже, при імунокомплексних захворюваннях спостерігають розлади тиолзалежного окиснення, які слід розглядати як порушення універсального неспецифічного механізму захисту організму від пошкоджувальних чинників.

ХАРАКТЕРИСТИКА SH-ГРУПП ПРИ ОСТРОМ ПОРАЖЕННІ СЕРДЦА ІМУННИМИ КОМПЛЕКСАМИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ – По кількості SH-груп вивчали активність низькомолекулярних антиоксидантів в серці та сироватці крові при імунокомплексних захворюваннях. Моделлю цих захворювань була остра сироваточна хвороба, воспроизведена на половозрілих самцях морських свинок масою 0,380–0,400 кг. Животним експериментальної групи однократно внутрішньовенно ввели бычий сироваточний альбумін (БСА) в дозі 500 мг/кг маси. Забор матеріала (кров, ендокард, міокард) проводили на 11 день після введення БСА. Було встановлено, що в результаті надмірного утворення імуних комплексів середніх розмірів ($p < 0,001$) підвищується активність перекисного окиснення ліпідів ($p < 0,02$). Кількість сульфгідрильних груп зменшилося на 55 % як в міокарді, так і в ендокарді ($p < 0,001$). Це може свідчувати про те, що після взаємодії з радикалами і пероксидами тиоли окиснилися з утворенням дисульфідів. Одночасно з тим, кількість SH-груп в сироватці крові експериментальної групи збільшилося на 25 % ($p < 0,01$). Це, очевидно, пов'язано з їх підвищеною "міграцією" з пошкоджених клітин у периферичну кров та затримкою виведення з організму. Отже, при імунокомплексних захворюваннях спостерігають порушення тиолзалежного окиснення, які слід розглядати як порушення універсального неспецифічного механізму захисту організму від пошкоджувальних чинників.

CHARACTERISTIC OF SH-GROUPS AT ACUTE IMMUNE COMPLEX DAMAGE OF THE HEART IN EXPERIMENT – We studied the number of SH-groups and the activity of low molecular weight antioxidants in the heart and blood serum in the immune complex diseases. Model of the diseases was acute serum sickness reproduced sexually mature males for guinea pigs weighing 0.380–0.400 kg. The animals of the experimental group were administered intravenously once bovine serum albumin (BSA) at a dose of 500 mg/kg. Taking the material (blood, endocardium, myocardium) was performed on the 11th day after the introduction of BSA. It was

found that the excessive formation of medium size immune complexes ($p < 0.001$) the activity of lipid peroxidation increased ($p < 0.02$). Number of sulfhydryl groups decreased by 55 % in endocardium and in myocardium ($p < 0.001$). This may indicate that after interaction with radicals and peroxides thiols were oxidized to give disulfides. At the same time SH-groups in the serum of experimental group increased by 25 % ($p < 0.01$). This is obviously due to the increased their migration from damaged cells to the peripheral blood and delayed excretion from the body. Consequently, the immune complex diseases observed disorder thiol-dependent oxidation to be considered as a violation of universal nonspecific mechanisms of defense against damaging factors.

Ключові слова: імуні комплекси, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, SH-групи, міокард.

Ключевые слова: иммунные комплексы, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, SH-группы, миокард.

Key words: immune complexes, lipid peroxidation, antioxidant protection, SH-groups, myocardium.

ВСТУП Експериментальна та клінічна медицина має багато доказів участі імунологічних механізмів у патогенезі серцево-судинних захворювань [1]. Патогенні властивості імуних комплексів (ІК) визначаються сукупністю їх фізико-хімічних параметрів: розмір, концентрація та здатність фіксувати комплемент. Найбільш патогенними є циркулюючі імуні комплекси (ЦІК) середніх розмірів, які утворюються при надлишку антигену і володіють високою комплементзв'язувальною здатністю. Для кожної нозологічної форми є свій унікальний спектр ЦІК, але кінетика їх утворення і подальша доля в організмі підпорядковані загальним закономірностям, властивим імунокомплексному процесу в цілому [2]. При взаємодії ІК з клітинами фагоцитарної системи останні у відповідь починають активно утворювати пероксид водню, атомарний кисень та гідроксильний радикал – це призводить до так званого респіраторного вибуху [3]. Вільні радикали активують пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) та денатурацію білків, що призводить до лізису клітинних мембран. Проте в організмі існує антиоксидантна система (АОС), що захищає мембрани від агресивної дії вільних радикалів.

Серед антиоксидантів розрізняють низько- і високомолекулярні сполуки. До групи високомолекулярних антиоксидантів належать ферменти супероксиддисмутаза, церулоплазмін, пероксидаза, каталаза, глутатіонзалежна група та білки (альбумін крові, феритин, трансферин тощо). Ці речовини мають різну субстратну специфічність і спорідненість до активних форм кисню (АФК) [3, 4]. Проте при окиснювальному стресі ферментний захист виявляється менш ефективним порівняно з протекторною дією низькомолекулярних антиоксидантів. Причинами цього є швидка інактивація конститутивного пулу ферментів вільними радикалами і необхідний значний час для індукції їх синтезу. В цих умовах зростає

значення тіодисульфідної ланки АОС, що представлена низькомолекулярними речовинами і різноманітними білками (в тому числі ферментами), хімічні й біологічні властивості яких зумовлені наявністю в їх структурі тіолових (-SH-) груп. SH-групи – це хімічно-активні групи, що відіграють важливу роль у процесах клітинного дихання, реакціях окисного фосфорилування, регуляції проникності мембран, входять до складу активних центрів багатьох ферментів і коферментів, визначають їх каталітичну активність, а також беруть активну участь у підтриманні третинної структури білків та захист клітин від ОН-радикалів. За кількістю SH-груп можна судити про метаболічну активність ферментів [4–6].

Тому метою дослідження було з'ясувати стан тіодисульфідної ланки антиоксидантної системи в серці при його пошкодженні імунними комплексами.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проводили на 40 морських свинках, статевозрілих самцях масою 0,380–0,400 кг. Імунокомплексне пошкодження відтворювали на моделі гострої сироваткової хвороби (ГСХ). Тваринами дослідної групи одноразово внутрішньовенно вводили бичачий сироватковий альбумін (БСА) в дозі 500 мг/кг маси тварини (F. J. Dixon та співавт., 1961). Збір матеріалу (кров, ендокард, міокард) проводили на 11 день після введення БСА. Для підтвердження розвитку сироваткової хвороби визначали кількість циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за методом преципітації в поліетиленгліколі з різними його концентраціями (3,5; 5; 7 %) за модифікованою методикою В. Я. Витрищак [7]. Комплементарну активність сироватки визначали за методом М. М. Вавилова [8]. Активність процесів ПОЛ оцінювали за кількістю малонового діальдегіду (МДА) [9]. Оцінку стану тіодисульфідної системи здійснювали за вмістом SH-груп в ендокарді, міокарді та сироватці крові за методом В. Ф. Фоломеева [10]. Дослідження на лабораторних тваринах проводили з дотриманням принципів біоетики відповідно до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447-IV "Про захист тварин від жорстокого поводження", загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Внаслідок надлишку антигену достовірно зросли показники потенційно патогенних ЦІК, а саме, рівень імунних комплексів середніх розмірів у дослідній групі зріс до $287,00 \pm 12,00$ порівняно з контрольною групою – $206,00 \pm 13,00$ ($p < 0,001$), що підтверджує імунне походження пошкоджень власних тканин організму. Одночасно з цим достовірно знизилися показники гемолітичної активності комплементу на 23 % ($p < 0,001$), що свідчить про залучення його у патогенез сироваткової хвороби. У процесі активації системи комплементу активується фагоцитоз, лізосомальні ферменти, посилюється агрегація і хемотаксис нейтрофілів, що призводить до утворення численних біологічно активних речовин, які мають пошкоджувальну дію на тканини [1, 2].

При дослідженні процесів пероксидного окиснення ліпідів у сироватці крові достовірно зріс у дослідній

групі, порівняно з контрольною, рівень МДА на 44 % ($p < 0,02$).

Нагромадження в організмі кінцевого продукту ПОЛ – малонового діальдегіду, порушення його нейтралізації та утилізації прямо пов'язано з функціонуванням тіодисульфідної окисно-відновної системи, компонентами якої є сульфгідрильні (-SH-) та дисульфідні (-S-S-) групи білків і низькомолекулярних тіолів [4].

Основне положення сульфгідрильно-дисульфідної теорії полягає в тому, що при дегідратації клітин білкові молекули настільки зближуються, що сульфгідрильні групи утворюють дисульфідні -S-S-зв'язки шляхом окиснення двох суміжних SH-груп [3, 5, 6].

Як видно з таблиці 1, кількість сульфгідрильних груп зменшилася на 55 % як в ендокарді ($p < 0,001$), так і в міокарді ($p < 0,001$). Це може свідчити про те, що після взаємодії з радикалами і пероксидами тіоли окиснилися з утворенням дисульфідів, що підтверджується даними інших дослідників [11–13]. Одночасно кількість SH-груп у сироватці крові дослідної групи зросла на 25 % ($p < 0,01$). Це пов'язано з порушенням у клітинах ендокарда і міокарда метаболізму низькомолекулярних тіолів, що містять ці функціональні групи, підвищеною їх "міграцією" з пошкоджених клітин у периферичну кров та затримкою виведення з організму [14, 15].

Таблиця 1. Характеристика сульфгідрильних груп у різних середовищах організму морських свинків за умов гострої сироваткової хвороби ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=20)	Дослід (n=20)	p
SH-сироватка (мкмоль)	0,109±0,005	0,136±0,005	< 0,001
SH-ендокард (мкмоль)	26,26±1,33	11,72±1,16	< 0,001
SH-міокард (мкмоль)	10,57±0,44	4,72±0,72	< 0,001

Примітка. p – достовірність змін порівняно з контролем.

Отже, можна стверджувати, що при гострій сироватковій хворобі активність низькомолекулярних антиоксидантів є недостатньою, щоб забезпечити адекватний захист від продуктів надмірної активації процесів ПОЛ, що, у свою чергу, призводить до зниження неспецифічної резистентності організму [16]. АФК і кінцеві продукти ПОЛ призводять до зшивки мембранних позаклітинних і внутрішньоклітинних білків через сульфгідрильні групи з інактивацією ферментів і рецепторів та утворенням сульфід-радикалів, дисульфідів і сульфанових кислот. Процес приводить до формування білкових агрегатів.

ВИСНОВКИ Гостра сироваткова хвороба супроводжується підвищенням у крові рівня патогенних імунних комплексів середніх розмірів, які призводять до надмірної активації процесів пероксидного окиснення ліпідів. Розлади тіолзалежного окиснення, що проявилися зменшенням кількості SH-груп у тканинах серця і одночасним їх збільшенням в сироватці крові, слід розглядати як порушення універсального неспецифічного механізму захисту організму від пошкоджувальних чинників. При наростанні дисбалансу між антиоксидантною і прооксидантною системами в бік останньої можуть розвинути незворотні порушення структури клітинних мембран, що, у свою чергу, може призвести до різкого порушення функції клітин або, навіть, їх загибелі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мойбенко А. А. Иммуногенные нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы / А. А. Мойбенко, В. Ф. Сагач. – К. : Наук. думка, 1992. – 204 с.
2. Гаєвська М. Ю. Циркуючі імунні комплекси за умов норми та патології / М. Ю. Гаєвська // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 4. – С. 37–40.
3. Чеснокова Н. П. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 7. – С. 26–28.
4. Кения М. В. Роль низкомолекулярных антиоксидантов при окислительном стрессе / М. В. Кения, А. И. Лукаш, Е. П. Гуськов // Успехи современной биологии. – 1993. – Т. 113, вып. 4. – С. 456–470.
5. Миколаїв О. О. Кількість вільних і білок-зв'язаних SH-груп у сперміях кнурів за різних режимів їх деконсервації після замороження / О. О. Миколаїв // Наук.-техн. бюл. ін-ту біології тварин та Держ. н.-д. контрол. ін-ту ветпрепаратів та корм. добавок. – 2012. – Вип. 13, № 1–2. – С. 465–469.
6. Урвант Л. П. Дисульфідні зв'язки у структурно-функціональній організації протеїнів / Л. П. Урвант, І. І. Паталах // Біотехнологія. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 24–34.
7. Витрищак В. Я. Определение различных видов ЦИК в сыворотке крови больных с вирусными инфекциями / В. Я. Витрищак, В. М. Фролов, Н. А. Пересадин // Успехи гепатологии. – Рига, 1990. – Вып. 15. – С. 216–230.
8. Вавилова М. М. Определение функциональной активности системы комплемента / М. М. Вавилова, Л. В. Козлов, Т. В. Голосова // Лабораторное дело. – 1984. – № 12. – С. 743–746.
9. Тимирбулатов Р. А. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р. А. Тимирбулатов, Е. И. Селезнев // Лабораторное дело. – 2002. – С. 209–211.
10. Фоломеев В. Ф. Фотоколориметрический ультрамикрометод количественного определения сульфгидрильных групп белка и небелковых соединений крови / В. Ф. Фоломеев // Лабораторное дело. – 1981. – № 1. – С. 33–35.
11. Корытова А. И. Онкология, КВЧ и тиолсульфидная антиоксидантная система организма / А. И. Корытова, Е. Ю. Бусина, О. П. Резункова // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2004. – № 1. – С. 40–46.
12. Стан тиол-дисульфідної системи в різних умовах хірургічного лікування псевдокіст підшлункової залози / В. Г. Шевченко, Б. С. Запорожченко, Г. Ю. Коритна [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2012. – № 4 (60). – С. 19–22.
13. Casagrande S. Glutathionylation of human thioredoxin: A possible crosstalk between the glutathione and thioredoxin systems // S. Casagrande // PNAS. – 2002. – Vol. 99, № 15. – P. 9745–9749.
14. Костюшова Н. В. Діагностичне значення сульфгидрильних і дисульфідних груп у хворих з гострим коронарним синдромом / Н. В. Костюшова // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 1. – С. 37–42.
15. Тегза В. Ю. Эффективность величины тиол-дисульфидного коэффициента для анализа антиоксидантной системы онкологических больных / В. Ю. Тегза, О. П. Резункова, Л. И. Корытова // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – № 3. – С. 183–187.
16. The relationship between plasma levels of oxidized and reduced thiols and early atherosclerosis in healthy adults / S. Ashfaq, J. L. Abramson, D. P. Jones [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2006. – Vol. 47. – P. 1005–1012.

Отримано 20.11.13

ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ В УМОВАХ РОБОТИ ЗА МОНІТОРОМ КОМП'ЮТЕРА

ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ В УМОВАХ РОБОТИ ЗА МОНІТОРОМ КОМП'ЮТЕРА – Внаслідок широкого використання персональних комп'ютерів виникає необхідність ретельної оцінки їх впливу на здоров'я працюючих. У статті висвітлено різні аспекти впливу роботи за монітором комп'ютера на функціонування організму людини.

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ РАБОТЫ ЗА МОНИТОРОМ КОМПЬЮТЕРА – Вследствие широкого использования персональных компьютеров возникает необходимость тщательной оценки их влияния на здоровье работающих. В статье освещены различные аспекты влияния работы за монитором компьютера на функционирование организма человека.

CHANGES OF FUNCTIONAL STATE OF HUMAN BODY DURING THE WORKS AT THE PC MONITOR - Due to the widespread use of personal computers is necessary to carefully assess their impact on the health of workers. The article deals with various aspects of the impact of a computer monitor the functioning of the human body.

Ключові слова: персональний комп'ютер, здоров'я людини, профілактичні заходи.

Ключевые слова: персональный компьютер, здоровье человека, профилактические мероприятия.

Key words: personal computer, human health, preventive measures.

У сучасному суспільстві персональний комп'ютер (ПК) є не тільки невід'ємною частиною життя, а часто основним його елементом. Постійне поповнення об'єму знань з використанням інформаційних технологій є необхідною умовою успішної діяльності.

Освіта є однією із сфер, де останнім часом активно використовуються нові програмні технології для навчання студентів та школярів [6, 10]. Комп'ютеризація навчального процесу є особливим фактором, який найбільше впливає на зміну характеру та специфіку праці студентів.

Робочий час за комп'ютером у студентів різних спеціальностей складається з 2–4 год в день академічних занять у вузі та 1–3 год самостійної підготовки [4, 14]. Такий режим праці супроводжується не лише дефіцитом рухової активності, але є фактором виникнення різних відхилень у стані здоров'я молоді.

Використання персональних комп'ютерів у різних сферах діяльності супроводжується впливом на людину нових зовнішніх факторів. На сьогодні накопичений значний досвід роботи людини з електронно-обчислювальною технікою, особливо з комп'ютером. У міру надходження нових даних виявляється очевидним причинно-наслідковий зв'язок між умовами праці та станом здоров'я користувачів ПК.

Встановлено, що під час роботи за відеодисплейним терміналом (ВДТ) організм людини при недотриманні гігієнічних вимог та правил зіштовхується з комплексним негативним впливом на нього різних чинників. Неприятливі зміни функціонального стану визначаються певними факторами, які можуть не-

гативно впливати на здоров'я будь-якого користувача ПК, а саме: рівнем електростатичного й електромагнітного поля комп'ютера, дисплея та інших периферійних пристроїв (емісійні параметри); візуальними параметрами дисплеїв ПК разом з умовами праці в робочому приміщенні зокрема, мікрокліматом, освітленням, якістю повітря; ергономічними параметрами робочого місця та приміщення; режимом праці й відпочинку, видом, тривалістю і напруженням роботи за комп'ютером; станом здоров'я та віком користувача.

Доведено, що дія комплексу шкідливих виробничих факторів має кумулятивний характер. У Європі робота з ПК входить до числа 40 найнебезпечніших професій [11].

Дослідження загальних закономірностей реакції організму людини при роботі з ВДТ проводяться і в Україні. Існують дані про суттєві зміни в гормональній та імунній системах [1, 13]. Відхилення імунного статусу, так само як імунодефіцит та аутоімунність, є основною причиною в дискоординації процесів, які підтримують гомеостаз у цілому організмі.

Працюючи за комп'ютером, людина неодмінно зіштовхується з дією електромагнітного випромінювання, що генерує дисплей. Вплив цих полів на здоров'я людини залишається на сьогодні повною мірою невивченим. Вважають, що залежно від дози, часу, фізіологічного стану людини опромінення є небезпечне і викликає різну патологію, аж до онкологічних станів [13]. Аналіз результатів обстеження показав, що під впливом електромагнітного поля в організмі відбуваються зміни, які можна охарактеризувати як поступову втрату контролю за розмноженням і ростом клітин. Відмічено пряму залежність між тривалістю роботи з ПК і ступенем змін імунної системи.

Робота комп'ютера супроводжується позитивною іонізацією повітря та генерацією високовольного статичного потенціалу. Це може викликати шкірно-алергічні реакції та появу дерматиту. Найчастіше реєструвались скарги на гіперчутливість обличчя [8].

У літературі описано спостереження рідкісного дерматозу – erythema ab igne. Рідкість спостереження визначається і фактором, що сприяв розвитку захворювання шкіри – використанням комп'ютера-ноутбука, інфрачервоне випромінювання якого призвело до розвитку хвороби [18].

Встановлено, що робота за комп'ютером впливає на репродуктивну функцію і ускладнює перебіг вагітності [1]. Досліджено, що несприятливі фактори, що наявні при роботі за ПК негативно впливають на реологічні властивості крові [3].

Відомо, що кора головного мозку та гіпоталамус мають провідну роль в здійсненні психічних функцій людини, тому довготривала повторна дія гранично допустимих електромагнітних випромінювань здатна викликати розлади психічної сфери [15].

Доведено, що робота з комп'ютером належить до форм праці з високим нервово-емоційним напруженням, зумовленим специфікою сприйняття і переробкою великої кількості інформації, великою кількістю дрібних стереотипних рухів, постійною концентрацією уваги. Збільшення потоків інформації і ступеня напруження центральної нервової системи, у зв'язку з цим провокують частий перехід організму з нормального функціонального стану в стан стресу, виступаючи у цьому випадку хронічним пошкоджувальним чинником. На тлі цього в медицині з'явився новий тип захворювання – синдром комп'ютерного стресу. Існують дані, що постійні користувачі ПК частіше і більшою мірою схильні до психологічних стресів, функціональних порушень центральної нервової та серцево-судинної системи [2, 7]. Тому тривала робота за комп'ютером часто буває причиною хронічного стресу, що, у свою чергу, може сприяти розвитку депресії. Такий стрес вважають професійним. Вченими описано випадки виникнення депресивних станів у працівників, які використовують в своїй діяльності ПК [19]. Причиною цього вважають надто тривалу роботу за комп'ютером, особливо у вечірній і нічний час. На думку інших авторів основною причиною стресових станів є вік та освіта працівника [17, 20]. Це встановили шляхом порівняння можливості виникнення стресу в людей, які професійно користуються ПК і не використовують цих засобів у своїй роботі. На сьогодні питання про роль комп'ютерної техніки як фактора виникнення стресу продовжує досліджуватись вченими.

Встановлено залежність, впливу розумової праці на серцево-судинну систему від ступеня нервово-емоційного напруження. Так як захворювання серцево-судинної системи є найпоширенішими у світі й займають перше місце серед причин втрати працездатності та летальності, тому істотне значення в останні роки приділяється вивченню впливу виробничих факторів на зростання загальної захворюваності та формування захворювань, пов'язаних з роботою, у професійних користувачів комп'ютерів. Було встановлено, що патологія серцево-судинної системи у таких осіб характеризується певними особливостями: формуються психосоматичні порушення стану здоров'я, що супроводжуються функціональними змінами серцево-судинної системи, розвиваються вегетативно-судинні пароксизми частіше симпатико-адреналового типу [2].

Встановлено, що основний вплив і фізіологічні фактори ризику в користувачів ПК зумовлені неадекватним напруженням зорової та опорно-рухової систем [6, 11]. Так, захворювання опорно-рухового апарату (рук, шиї, плечового пояса, спини) пов'язані з вимушеною робочим положенням, гіподинамією в поєднанні з монотонністю роботи. Основними захворюваннями хребта, що виникають внаслідок тривалого перебування за комп'ютером, є остеохондроз та викривлення хребта (сколіоз, лордоз, кіфоз). Гіпокінезія і статична сидяча поза користувачів ПК викликає застійні явища в органах черевної порожнини і малого таза та може бути причиною виникнення і загострення таких захворювань, як жовчнокам'яна хвороба, сечокам'яна хвороба, холецистит, панкреатит, коліти тощо.

Таким чином, комп'ютеризація суспільства поряд з перевагами внесла і нові проблеми, пов'язані з негативним впливом певних чинників на здоров'я людини. Для того, щоб зберегти здоров'я працюючих за монітором комп'ютера, необхідно знати основні несприятливі фактори, їх вплив на здоров'я та заходи для попередження їх негативного впливу.

Дослідження, які проводились з метою оцінки стану здоров'я користувачів й ергономіки робочих місць, виявили, що причиною порушення здоров'я користувачів є як самі комп'ютери, так й організація роботи (режими праці та відпочинку, відсутність відбору на операторські спеціальності, стан робочих місць і приміщень, у яких розташовані комп'ютери та ін.).

Експерти ВООЗ стверджують, що недостатня увага до робочого місця або економія на його обладнанні спричиняють деформацію хребта та негативну дію на нервові шляхи, больові відчуття у поперековій ділянці, загальний дискомфорт і часто низьку працездатність. Тут на допомогу користувачам приходять ергономіка – наука про способи взаємодії людини з комп'ютером та пристроями, які до нього додаються, а також способи оптимальної організації робочого місця [9, 16]. Вона поєднує різні методи збереження психофізіологічних функцій людини при екстремальних і пограничних проявах дискомфорту. Організація робочого місця обов'язково повинна враховувати антропометричні параметри і фізіологічні характеристики людини та фактори зовнішнього середовища, забезпечувати зручну, гігієнічно обґрунтовану посадку, а також раціональне розташування засобів управління комп'ютерною технікою [14, 16].

Для зниження небезпеки розвитку астенії та загальної втоми в результаті фізіологічно-гігієнічних досліджень було розроблено основні вимоги до організації роботи за комп'ютером осіб різних вікових груп, робочого місця та гігієнічних умов в приміщенні. На основі цього було розроблено державні вимоги та нормативні документи під час роботи за комп'ютером [5, 12, 14].

Відтак оптимальним робочим положенням вважають випрямлений тулуб при збереженні природних вигинів хребта та кута нахилу таза, розташування передпліччя у горизонтальній площині. Важливе значення має використання меблів, що мають можливість для регулювання. При цьому перевагу слід віддавати кріслам, які обертаються, пересуваються і можуть змінювати свою висоту та кут нахилу спинки. Правильне сидіння знімає статичне напруження м'язів верхніх кінцівок і частково м'язів спини та зменшує ризик розвитку м'язово-скелетних симптомів. Розташування клавіатури повинно бути достатнє для того, щоб лінія погляду від неї до екрана монітора і паперових носіїв інформації була мінімальною для зниження ступеня напруження акомодативного апарату. Якщо текст розміщений занадто близько або далеко чи під неправильним кутом ускладнюється читання інформації і призводить до тривалого напруження шийного відділу хребта, сприяє розвитку остеохондрозу та появі сутулості [11, 14, 16]. Тому віддаль від очей до екрана монітора повинна бути не менше 60 см [14, 20]. Кут розташування 30 град. від нормальної лінії погляду працюючого [14]. Крім того, центр монітора має зна-

ходитись нижче горизонтального рівня, так як довготривале спрямування погляду прямо викликає зоровий дискомфорт [16].

Важливе значення для збереження зорового комфорту мають умови освітлення. Необхідно оптимізувати як природне, так і штучне освітлення. При виборі світлового середовища потрібно врахувати необхідність подолання відблисків від екрана дисплея. Цього можна домогтися за рахунок застосування спеціального антивідблискового покриття поверхні екрана і клавіатури, а також завдяки спеціальним фільтром.

Рекомендовано для зниження несприятливих факторів впливу ПК на функціональний стан здоров'я також обмежити час роботи залежно від віку та статі. Крім того, необхідно включити короткочасні перерви з виконанням вправ для очей та скелетно-м'язової системи, урізноманітнити завдання, які виконуються на комп'ютері [4, 14].

Врахування ергономічних умов під час роботи за комп'ютером важливо для всіх, хто працює за цим пристроєм, так як призводить до зменшення несприятливого впливу та покращує самопочуття і функціональний стан організму.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеев О. Г. Основные осложнения первой половины беременности у женщин, работающих с персональным компьютером / О. Г. Алексеев // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2006. – № 2. – С. 204–205.
2. Власова Е. М. Формирование патологии сердечно-сосудистой системы у лиц, работающих за компьютером / Е. М. Власова, В. А. Хорошавин // Терапевт. – 2011. – № 9. – С. 27–31.
3. Влияние возраста, стажа и продолжительности работы за компьютером на реологические свойства крови / Н. В. Максюта, Э. Н. Будянская, М. Я. Снурников [и др.] // Вестник Национального технического университета. Харьковский политехнический институт. – 2008. – № 24. – С. 83–88.
4. Грачев А. С. Улучшение работы зрительного анализатора у студентов компьютерных специальностей / А. С. Грачев // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 341–349.
5. Державні санітарні правила і норми роботи з візуальними дисплейними терміналами електронно-обчислювальних машин : ДСанПіН 3.3.2.007. – 1998. – К. : МОЗ України, 2003. – 26 с.
6. Дмитриев А. Г. Компьютеры в образовании и здоровье / А. Г. Дмитриев, А. В. Котровский // Здоровье, берегающее образование. – 2009. – № 2. – С. 66–68.
7. Зайцева Н. В. Особенности психологического статуса работающих с компьютерной техникой / Н. В. Зайцева, Е. М. Власова, Н. Н. Малютин // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 1. – С. 14–18.
8. Компьютерные дерматозы / Ю. С. Бутов, Г. И. Суколин, Н. И. Измерова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – № 2. – С. 21–23.
9. Котов Д. Н. Эргономика как критерий качества / Д. Н. Котов // Качество. Инновации. Образование. – 2006. – № 2. – С. 20–24.
10. Курчки О. Э. Оценка влияния факторов, возникающих в процессе работы за персональными компьютерами, используемыми в обучении у студентов, на состояние здоровья / О. Э. Курчки, С. Г. Яценко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2007. – № 2. – С. 219–221.
11. Особенности развития утомления у профессионалов пользователей при работе на компьютере и его профилактика / Н. Н. Хасанова, А. Х. Агиров, Ю. Ю. Даутов [и др.] // Вестник Адыгейского государственного университета. – 2013. – № 2 (119). – С. 88–97.
12. Кривоносов М. В. Разработка системы мероприятий по профилактике негативного воздействия визуальной нагрузки на здоровье современных школьников / М. В. Кривоносов, Н. С. Польша, Л. В. Подригало // Довкілля та здоров'я. – 2007. – № 1. – С. 16–19.
13. Седов Д. С. Влияние электромагнитного излучения, создаваемого персональным компьютером на здоровье человека / Д. С. Седов, В. И. Махина, М. Н. Иванченко // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2012. – Т. 2, № 11. – С. 920–922.
14. Сергета И. В. Офтальмогигиенические аспекты современного визуального окружения детей, подростков и молодежи / И. В. Сергета, Л. В. Подригало, Н. В. Малачкова. – Винница : Діло, 2009. – 176 с.
15. Тебеннова К. С. Изучение биоэлектрической активности мозга операторов телефонных станций / К. С. Тебеннова // Современные проблемы науки и образования. – 2009. – № 4. – С. 138–141.
16. Anshel J. R. Visual ergonomics in the workplace / J. R. Anshel // AAOHN J. – 2007. – Vol. 55, № 10. – P. 414–420.
17. Effects of job-related stress and burnout on asthenopia among high-tech workers / A. Ostrovsky, J. Ribak, A. Pereg [et al.] // Ergonomics. – 2012. – Vol. 55, № 8. – P. 854–862.
18. Erythema AB IGNE у ребенка – пользователя персонального компьютера / А. В. Миченко, В. В. Чикин, А. Н. Львов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 4. – С. 80–84.
19. Influence of work duration or physical symptoms on mental health among Japanese visual display terminal users / Z. Ye, S. Honda, Y. Abe [et al.] // Ind. Health. – 2007. – Vol. 45, № 2. – P. 328–333.
20. Konstantopoulos A. Near work, education, family history, and myopia in Greek conscripts / A. Konstantopoulos, G. Yadegarfar, M. Elgohary // Eye (Lond). – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 542–546.

Отримано 17.02.14

ДО УВАГИ АВТОРІВ

При підготовці матеріалів до журналу "Вісник наукових досліджень" просимо дотримуватись таких вимог:

1. Надсилати для друку статті, в яких публікуються результати оригінальних досліджень, якщо кількість авторів не перевищує трьох осіб.

У тому випадку, якщо в дослідженні, яке висвітлюється, брало участь більше науковців, рекомендувати їм оформляти за отриманими результатами декілька статей з меншою кількістю авторів.

2. Стаття повинна супроводжуватись відношенням установи, в якій вона написана, з рекомендаціями до друку, висновком експертної комісії, підписами наукового керівника або керівника установи, які завірені печаткою.

Під текстом статті обов'язкові підписи всіх авторів із зазначенням, що дана робота раніше не подавалась до друку в інші видавництва.

Подаючи статтю, автор(и) погоджується(ються) з тим, що авторське право (у сфері розповсюдження без порушення інших авторських прав) на неї переходить до видавця, у випадку, якщо приймаються до публікації після отримання позитивної рецензії. Авторські права включають ексклюзивні права на копіювання, розповсюдження (репринти, фотографії, мікроформи чи будь-які інші форми відтворення подібного характеру), а також переклад статті. Про це засвідчують особисті підписи автора(ів) у кінці статті.

Всі надіслані в редакцію статті проходять анонімну рецензію. Редакція залишає за собою право вибору рецензента. Оригінальні статті можуть супроводжуватись коментарями членів редколегії, редакційної ради чи авторитетних спеціалістів у даній сфері.

3. Текст статті потрібно друкувати на стандартному аркуші (формату А4) через 2 інтервали (28–30 рядків на сторінці). Обсяг оригінальної статті, включаючи рисунки, літературу, резюме, не повинен перевищувати 7–8 сторінок, обсяг огляду літератури, лекцій – 10 сторінок, короткого повідомлення та рецензії – 3–5 сторінок. Стаття надсилається у 2-х примірниках.

4. Матеріал статті обов'язково повинен бути поданий на електронному носії інформації. Текст подавати у форматах *.doc, *.docx, *.rtf; рисунки готувати у форматах JPG, TIF, CDR. Для формул бажано використовувати редактор формул Microsoft Equation у такій послідовності:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора(ів);
- в) назва статті;
- г) назва установи, з якої виходить робота;

д) резюме статті українською, російською та англійською мовами. В кожному резюме обов'язково вказується назва статті українською, російською та англійською мовами.

У резюме повинні бути викладені мета дослідження, основні процедури (вибір об'єктів вивчення чи методи спостереження або аналітичні методи), основні результати (по можливості конкретні дані та їх статистична значимість), основні висновки, а також мають бути виділені нові й важливі аспекти дослідження чи спостереження.

- е) ключові слова – українською, російською, англійською мовами.

Від 3 до 10 ключових слів чи коротких фраз, які будуть сприяти правильному перехресному індексуванню статті.

- е) текст статті має бути побудований наступним чином:

- постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями (проблемами);
- аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення нез'ясованих раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття;
- формулювання мети статті (постановка завдання);
- виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- висновки з даного дослідження і перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

Кожен із цих розділів потрібно виділити.

- ж) перелік використаної літератури (за вимогами ДСТУ ГОСТ 7.1:2006) в порядку посилань;

- з) адреса, телефон, електронна пошта автора(ів).

Окремо необхідно вказати ім'я, по батькові та прізвище, посаду, науковий ступінь чи вчене звання автора (або одного з авторів), адресу, телефон, факс чи адресу електронної пошти, за якими можна вести листування.

5. Статті в журналі друкуються тільки українською мовою.

6. Ілюстрації до статті (рисунки, діаграми, графіки, фотографії, таблиці) надсилати у 2-х примірниках.

Розміри фотографій – 13x18, 9x12, 6x9 см. На звороті кожної ілюстрації потрібно вказати номер, прізвища авторів і відмітки "Верх", "Низ". У підписах до мікрофотографій вказувати збільшення (окуляр, об'єктив) і метод фарбування (імпрегнації) матеріалу. Фотографії повинні бути контрастними, на тонкому глянсовому папері, малюнки – чіткими, креслення діаграми – виконані тушшю.

7. Усі позначення мір (одиниці різних величин, цифрові дані клінічних і лабораторних досліджень) подавати відповідно до Міжнародної системи одиниць (SI): терміни – згідно з Міжнародною анатомічною номенклатурою, назви хвороб – відповідно до Міжнародної класифікації хвороб.

8. В описі експериментальних досліджень вказувати вид, стать, кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов'язаних із завданням тваринам болю, метод умертвіння їх або взяття в них матеріалу для лабораторних досліджень відповідно до правил гуманного ставлення до тварин. Назви фірм і апаратів потрібно наводити в оригінальній транскрипції.

9. Окремим електронним файлом (для розміщення на сайті журналу) потрібно надсилати розширене резюме англійською мовою об'ємом до двох сторінок, яке повинно містити ті ж структурні елементи, що й стаття (вступ, методи дослідження, результати й обговорення, висновки).

10. Редакція залишає за собою право виправляти термінологічні та стилістичні помилки, усувати зайві ілюстрації, скорочувати текст.

11. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються.

12. Публікація матеріалів у журналі платна. Оплата здійснюється після рецензування статті, про що авторів повідомляють додатково.

Редакція журналу "Вісник наукових досліджень",
ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України",
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001.