

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

# ВІСНИК

## НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

**науково-практичний журнал**

Заснований у грудні 1993 р.  
Виходить 4 рази на рік

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

Рекомендовано до видання вченою  
радою ДВНЗ “Тернопільський держав-  
ний медичний університет імені  
І. Я. Горбачевського МОЗ України”  
(протокол № 1 від 29.08.2014 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

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

# 3<sub>(76)</sub>

## ЗМІСТ-CONTENTS

## ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Боярчук О. Р. РОЛЬ ВІРУСІВ СІМЕЙСТВА HERPESVIRIDAE У РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ..... 4

Бакалець О. В. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА КРІОГЛОБУЛІНЕМІЧНИЙ СИНДРОМ ..... 7

Городецький В. Є. НЕДОСТАТНІСТЬ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНУ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНЕ ПІДҐРУНТЯ ТА СУЧАСНІ ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ..... 11

## ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

Боднарчук Ю. Б., Рожко М. М. ІНДЕКСНА ОЦІНКА ГІГІЄНИЧНОГО СТАНУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ДИТЯЧИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНИЙ ПАРАЛІЧ ..... 17

Копча В. С., Копча Ю. В. ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ПРОБІОТИКА “ДУОПІК” ПРИ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЯХ ... 21

Гоженко А. І., Горбенко Т. М. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗАПАЛЕННЯ ТА ГІПОКСІЇ І ЇХ ВПЛИВ НА АЗОТОВИДІЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ..... 27

П'ятницький Ю. С. КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТОЛЕРАТИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ ..... 31

Юрчишин О. М. ПРИСТОСУВАННЯ ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ ДО НАВЧАЛЬНИХ НАВАНТАЖЕНЬ В ЙОДОДЕФІЦИТНОМУ РЕГІОНІ ..... 36

Бегош Н. Б. ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТРАСТНОЇ ЧУТЛИВОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ РОБОТИ ЗА МОНІТОРОМ КОМП'ЮТЕРА ..... 37

Харченко Ю. П., Юрченко І. В., Єрмоєнко С. А. ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ РОТАВІРУСНОЇ ДІАРЕЇ У ДІТЕЙ ..... 39

Насалик Б. Г., Мігенько Л. М., Берекета Г. О. СИНДРОМ КОУНІСА ..... 42

Васюта В. А. АНАЛІЗ ПОМИЛОК У ДІАГНОСТИЦІ ТА ВЕДЕННІ ХВОРИХ З АТРОФІЯМИ ЗОРОВИХ НЕРВІВ ..... 45

Заремба О. В. ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО СПЕКТРА КРОВІ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕСТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ З РІЗНИМИ УМОВАМИ ПРАЦІ ..... 48

## ХІРУРГІЯ

Дзюбановський І. Я., Мініч В. Г. ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧІ ТА ОРГАНОЩАДНІ ПРЕВЕНТИВНІ ОПЕРАЦІЙНІ ВТРУЧАННЯ У ХВОРИХ ІЗ ВИРАЗКОВИМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИМИ КРОВОТЕЧАМИ ..... 51

Мокрик О. Я., Ломницький І. Я. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АРМОВАНОЇ МЕМБРАНИ “CORE-TEK” ПРИ ДЕФЕКТАХ АЛЬВЕОЛЯРНИХ ВІДРОСТКІВ ЩЕЛЕП ПІСЛЯ ВИДАЛЕННЯ ЗУБІВ ..... 54

Гасюк Н. В. ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ЧЕРВОНОГО ПЛЕСКАТОГО ЛИШАЮ НА СТОМАТОЛОГІЧНОМУ ПРИЙОМІ ..... 58

Швець І. Є. РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ ТА ТРИВАЛОСТІ СОМАТИЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ..... 62

Салютін Р. В., Паляниця С. С., Панченко Л. А., ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ПРОГЕНІТОРНИХ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЯК МЕТОД НЕПРЯМОЇ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЄЮ КІНЦІВКИ ..... 65

Дзюбановський О. І. ВИБІР МЕТОДУ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ, УСКЛАДНЕНОЮ ХОЛЕДОХОЛІТІАЗОМ ..... 67

Підмурняк О. О. ДИНАМІКА РІВНІВ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ IL-1 $\beta$  ТА IL-6 ЯК МАРКЕРІВ ОПЕРАЦІЙНОЇ ТРАВМИ У ХВОРИХ УРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ ..... 69

Цвях А. І. СТАТЕВОВІКОВИЙ АНАЛІЗ ТРАВМИ ГОМІЛКИ У СТРУКТУРІ ПОЛІТРАВМИ ..... 72

Процайло М. Д., Кулянда І. С. ВИПАДОК НАСКРІЗНОГО ПРОНИКАЮЧОГО ПОРАНЕННЯ СТЕГНА У ДИТИНИ ..... 75

Радченко Л. М., Ільницька Л. А., Генеральчук Ф. О. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЖІНОК, ЯКІ ПІДЛЯГАЛИ ЛАПАРОСКОПІЧНИЙ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ ..... 76

Маланчук Л. М., Краснянська Л. О., Маланчук С. Л. ОЦІНКА БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ ІЗ ЗОВНІШНІМ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ ПРИ ПРОВЕДЕННІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО ІМУНОМОДУЛЯТОРА ..... 79

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Герасимець А. Ю., Гудима А. А., Герасимець І. І. РЕАКЦІЯ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ В ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ ПЕРІОДІ ПРИ КОНСЕРВАТИВНОМУ ЛІКУВАННІ ТА КОРЕКЦІЇ КЕРАТОКСЕНОІМПЛАНТАТОМ НЕПРОНИКАЮЧОГО ПОРАНЕННЯ РОГІВКИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ..... 82

Корда М. М., Кулянда О. О., Кулянда І. С. КОМПЛЕКСНА ПРОФІЛАКТИКА ПРОГРЕСУВАННЯ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У РАНЬОМУ ПЕРІОДІ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ ..... 85

Андрейчин Ю. М., Волков К. С. УЛЬТРА-СТРУКТУРНІ ЗМІНИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОЇ ПАЗУХИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СИНУСІТІ ..... 89

Олещук О. М. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИ-

ВОСТЕЙ ПОПЕРЕДНИКІВ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ЦИРОЗІ ..... 93

Демкович А. Є. ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ АЛЬВЕОЛЯРНОЇ ЛУНКИ ЗА УМОВИ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОСТЕКСТРАКЦІЙНОГО АЛЬВЕОЛІТУ В ТВАРИН ТА ЇХ КОРЕКЦІЇ ТІОТРИАЗОЛІНОМ ..... 97

Попадинець О. Г. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОСТАТИ НА ТРИДЦЯТУ ДОБУ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ЗАГАЛЬНОЇ ГЛИБОКОЇ ГІПОТЕРМІЇ ..... 100

Гнатюк М. С., Ясіновський О. Б., Татарчук Л. В. МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ З РІЗНИМИ ТИПАМИ КРОВОПОСТАЧАННЯ ПІД ВПЛИВОМ ХЛОРИДУ АЛЮМІНІЮ ..... 103

Ковальчук А. О. ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ОПІКОВИХ РАНАХ ПРИ МІСЦЕВОМУ ЗАСТОСУВАННІ ГІДРОГЕЛЕВИХ РЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАСОБІВ ТА ГУБЧАСТИХ СОРБУЮЧИХ МАТЕРІАЛІВ ..... 107

### ОБМІН ДОСВІДОМ

Бліхар В. Є. КОНЦЕПТУАЛЬНІ ЗАСАДИ СТВОРЕННЯ ІНФОРМАЦІЙНОЇ МОДЕЛІ МОНІТОРИНГУ ТА ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЯЛЬНОСТІ ФОРМУЛЯРНОЇ СИСТЕМИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ ..... 112

## ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616-053.2-02: 616.98: 578.825.11

©О. Р. Боярчук

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

## РОЛЬ ВІРУСІВ СІМЕЙСТВА HERPESVIRIDAE У РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ

РОЛЬ ВІРУСІВ СІМЕЙСТВА HERPESVIRIDAE У РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ – У статті розглянуто питання щодо ролі вірусів сімейства Herpesviridae, зокрема вірусу герпесу I–II типів, цитомегаловірусу та вірусу Епштейна–Барр у виникненні та перебігу ряду хронічних захворювань, в тому числі аутоімунних.

РОЛЬ ВИРУСОВ СЕМЕЙСТВА HERPESVIRIDAE В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ – В статье рассмотрен вопрос о роли вирусов семейства Herpesviridae, в частности вируса герпеса I–II типов, цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр в возникновении и течении ряда хронических заболеваний, в том числе аутоиммунных.

ROLE OF HERPESVIRIDAE VIRUSES IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF CHRONIC PATHOLOGY – The article deals with the issue of the role of Herpesviridae viruses, including Herpes virus type I and II, Cytomegalovirus and Epstein–Barr virus, in the occurrence and progression of chronic diseases, including autoimmune.

**Ключові слова:** віруси, сімейство Herpesviridae, хронічна патологія.

**Ключевые слова:** вирусы, семейство Herpesviridae, хроническая патология.

**Key words:** viruses, Herpesviridae viruses, chronic pathology.

На сьогодні велике значення в патогенезі ряду захворювань надається внутрішньоклітинним вірусам, тобто тим збудникам, які позбавлені прямої цитопатичної дії та їх внутрішньоклітинне перебування не зумовлює загибелі клітини [1]. Особливе значення надається вірусам родини Herpesviridae та виявленню їх впливу на розвиток захворювань [2–4].

Метою роботи було провести аналіз літературних джерел та визначити значення вірусів герпесу в розвитку та перебігу соматичної та хронічної патологій у дітей.

На сьогодні відкрито більше 80 представників даного сімейства [5], з них 8 типів патогенні для людини, серед яких важливе значення надається вірусу Епштейна–Барр (ВЕБ), цитомегаловірусу (ЦМВ) та вірусам простого герпесу. Дані віруси належать до повільних вірусних інфекцій людини, для яких характерний тривалий інкубаційний період (місяці, роки), повільно прогресуючий перебіг, нетиповий характер ураження органів і тканин. Імуноглобуліни можуть зв'язувати і знешкоджувати вірусні частинки тільки тоді, коли вони перебувають поза клітиною. Тобто внутрішньоклітинні збудники стають мішенню для гуморальних факторів протягом короткого моменту переходу з однієї клітини в іншу [1]. При деяких вірусних інфекціях (герпес, цитомегалія) збудник переходить з клітини в клітину по цитоплазматичних містках, не руйнуючи інфікованих клітин. Тому основним механізмом захисту організму в даному випадку є клітинна

ланка імунітету. Збудник, який не піддається знищенню та елімінації, змінює імунні реакції, знижуючи або припиняючи запальний процес, який направлений на їх знищення, що призводить до хронізації запального процесу та визначає розвиток конфлікту між організмом і власними тканинами з можливим формуванням аутоімунного процесу [6]. Існує і протилежна думка щодо ролі герпесвірусних інфекцій, яка вказує на їх стимулюючий вплив на імунну систему [7]. Так, як дані віруси є інгібіторами апоптозу, вони не зацікавлені в загибелі імунокомпетентних клітин, в яких вони персистують. Продовження їх життя дає можливість на повну силу реалізуватись антибактеріальному імунітету завдяки виробленню антитіл, підвищуючи тим самим антимікробну резистентність.

Одним із найбільш непередбачуваних є ВЕБ, який може мати різноманітні прояви [2, 8]. Особливістю цього збудника є те, що він не тільки не має цитопатичної дії, а й стимулює клітинний поділ [1], що робить його ще більш непередбачуваним та збільшує настороженість по відношенню до нього [4]. Даний вірус характеризується тропністю до В-лімфоцитів та, паразитуючи в цих клітинах імунної системи, призводить до порушення їх функції [9]. Інфіковані В-клітини набувають можливості необмеженої проліферації та синтезують велику кількість антитіл.

Поширеність ВЕБ-інфекції, як й інших інфекцій, зумовлених Herpesviridae, становить до 90–100 % у дорослих та до 50–80 % в дітей [8, 10, 11]. Виділяють первинну інфекцію або гостру форму та хронічну інфекцію [2, 12]. Клінічними варіантами хронічної ВЕБ-інфекції можуть бути як хронічна активна інфекція, генералізована інфекція, так і атипова форма, латентна форма та синдром хронічної втоми [10]. Окрім того, ВЕБ може бути чинником розвитку ряду злоякісних новоутворень, доброякісних лімфопроліферативних процесів та аутоімунних захворювань. Після інфікування та гострих проявів хвороби вірус у латентному стані перебуває в клітинах епітелію слизової носогорла та В-лімфоцитах [8]. З персистенцією вірусу в організмі людини пов'язують субфебрильні стани, артралгії, ураження печінки. Стан імунної системи організму визначає шляхи реалізації персистенції ВЕБ [9, 10].

Показано значення персистенції вірусів, особливо ВЕБ та вірусу герпесу 6 типу в розвитку синдрому хронічної втоми [13]. При цьому спостерігалися комбіновані дефекти імунної системи.

Показані зміни як специфічного, так і неспецифічного імунітету в дітей, які часто хворіють та інфіковані ВЕБ [4]. Вказується, що тривала персистенція ВЕБ в організмі призводить до імунного зриву, який прояв-

ляється підвищенням синтезом прозапальних цитокінів та веде до формування хронічного системного запалення, у тому числі й до аутоімунних процесів.

Відмічається, що навіть у дітей, які інфікувалися внутрішньоутробно, збудники мають вплив на стан здоров'я дитини і в подальшому [6], що може призвести до клітинно-опосередкованої гіперчутливості сповільненого типу або до аутоімунного процесу. Проведені автором дослідження аутопсій дітей, які померли у віці з 6 місяців до 2-х років від захворювань, які за клінічними даними можна було попередити, показали як генералізовані, так і оліго- чи моноорганні цитомегаловірусні ураження органів. У дітей раннього віку переважали запальні процеси, які в подальшому трансформувалися в дистрофічні та некротичні зміни з утворенням кіст та кальцифікатів.

Виявлені підвищення рівнів Т-хелперів, В-лімфоцитів, прозапальних цитокінів на фоні зниження активності протизапальних цитокінів при латентному перебігу цитомегаловірусної інфекції у часто і тривало хворіючих дітей дали змогу віднести цих пацієнтів до групи ризику розвитку аутоімунних захворювань [14]. Є. І. Юліш та співавт. роблять висновок, що рецидивний перебіг персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій у дітей раннього віку може формувати не тільки структурні зміни та функціональні порушення в органах і системах, а й призводить до імунного дисбалансу – зниження імунореактивності та неспецифічної резистентності, направленої на видалення інфекційного збудника та неадекватних імунних реакцій з можливим розвитком аутоімунних та хронічних запальних захворювань.

Важливе значення надається внутрішньоклітинним збудникам у розвитку хронічних соматичних захворювань [6]. У хворих, які померли внаслідок хронічних соматичних захворювань, антигени ЦМВ і вірусу простого герпесу зустрічалися частіше, ніж у людей, що загинули від нещасних випадків [15].

Н. В. Нагорна та співавт. [16] вивчали значення герпесвірусної інфекції в кардіальній патології у дітей, зокрема при уроджених вадах серця та порушеннях ритму і провідності. Інфікування вірусами родини герпес спостерігалось у всіх дітей з вказаною патологією, частіше виявляли асоціації кількох збудників. Клінічно активна фаза герпесвірусної інфекції у дітей з уродженими вадами серця не проявлялася, хоча морфологічно у 95,7 % дітей були ознаки запалення в тканинах серця. У дітей з аритміями персистенція внутрішньоклітинних збудників спостерігалася у 10 разів частіше, ніж у здорових дітей, а активний перебіг інфекції мав місце у 70 % пацієнтів. Було встановлено, що тяжкість перебігу аритмій корелювала з характером асоціацій збудників [14].

Важливе значення надається персистенції вірусів у розвитку аутоімунних захворювань [14]. У ряді робіт показано роль мімікрії вірусів у розвитку аутоімунних процесів [17]. Подібність між нуклеарним антигеном ВЕБ та колагеном призводить до розпізнавання колагену господаря як чужорідного білка з відповідним виробленням антитіл до колагену [18]. З іншого боку, взаємодія збудників з клітинами сполучної тканини призводить до зміни їх антигенної будови та провокує аутоімунні процеси [14].

Виявлено вірогідно частішу, ніж у здорових осіб, персистенцію вірусів родини Herpesviridae в мононуклеарних лейкоцитах у пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА) [19], зокрема, в дебюті захворювання найчастіше виявлявся вірус герпесу, що дало підставу зробити висновок про можливість його ролі як тригера розвитку хвороби. Інші дослідники частіше спостерігали антитіла до ЦМВ у таких хворих [18]. Антигени ЦМВ були виявлені в синовіальній рідині пацієнтів із РА, що дало можливість висунути ряд гіпотез: пацієнти були раніше інфіковані вірусом, який проник в запальний суглоб та не має впливу на розвиток запалення; загострення синовіту пов'язано з активацією ЦМВ, який як "ад'ювант" може слугувати причиною посилення запального процесу в суглобі; ЦМВ може слугувати етіологічним чинником РА.

Цитопатологічна характеристика герпетичної інфекції нагадує гігантські клітини Ашоффа, які були описані в клітинних структурах при ревматичній хворобі серця (РХС), що дало підставу запідозрити втягнення HSV-1-типу при даному захворюванні [20]. Автори визначали HSV-1 в тканинах клапана, отриманого при хірургічному втручанні з приводу вад серця у пацієнтів із РХС. Наявність вірусного антигену в структурі клапана було виявлено у 65,6 %, а ДНК вірусу спостерігалось у 46,9 % хворих із РХС проти 20 % та 0 % відповідно пацієнтів контрольної групи. Дослідники роблять припущення, що стрептококова інфекція може бути вторинною відносно герпетичної, з локальними пошкодженнями тканин та цитокіновою запальною відповіддю на стрептококову інфекцію, яка є потенційним чинником реактивації латентної герпетичної інфекції. Залишається незрозумілим, через які механізми HSV-1 спричинює пошкодження клапанів: аутоімунні чи неімунні. Інші дослідження [21] також показали роль вірусів герпесу I–II типів у розвитку не тільки ревматичних вад серця, а й аневризми аорти. Експресію вірусів герпесу знаходили в ендотеліоцитах, фіброблестах, клітинах гладкої мускулатури клапанів та аорти у всіх випадках, що супроводжувалися мезенхімальною дисплазією.

Показано значення ВЕБ у розвитку РХС у дітей та його вплив на клінічний перебіг захворювання [22].

Таким чином, численні літературні дані вказують на вплив вірусів родини Herpesviridae на розвиток та перебіг хронічної патології в дітей і дорослих, у тому числі й аутоімунних захворювань.

**Перспективи подальших досліджень** Визначення ролі вірусів як тригерних факторів розвитку ряду захворювань дозволить визначити напрямки їх ефективного лікування та профілактики.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрейчин М. А. Клінічна імунологія та алергологія / М. А. Андрейчин, В. В. Чоп'як, І. Я. Господарський. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. – С. 5–132.
2. Волоха А. П. Епштейн–Барр вірусна інфекція у дітей / А. П. Волоха, Л. І. Чернишова // Сучасні інфекції. – 2005. – № 3–4. – С. 121–124.
3. Значение герпесвирусной инфекции в кардиальной патологии детского возраста / Н. В. Нагорная, Е. И. Юлиш, Е. В. Пшеничная, К. В. Виноградов // Современная педиатрия. – 2007. – № 3 (17). – С. 153–157.
4. Чернышева О. Е. Характер изменений здоровья детей



раннего возраста, состояния их иммунного и цитокинового статуса на фоне различного течения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барра / О. Е. Чернышева, Е. И. Юлиш, Л. А. Иванова // *Врачебная практика*. – 2007. – № 1 (55). – С. 24–28.

5. Шульженко А. Е. Герпетические инфекции человека. Перспективы диагностики и противовирусной терапии / А. Е. Шульженко // *Цитокины и воспаление*. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 76–81.

6. Юлиш Е. И. Парадигма формирования и развития хронических соматических заболеваний на фоне персистирующих инфекций / Е. И. Юлиш // *Здоровье ребенка*. – 2010. – № 6. – С. 97–103.

7. Богадельников И. В. Герпесвирусные инфекции в организме – недостаток или утонченное совершенство? / И. В. Богадельников, Ю. В. Вяльцева, Л. В. Березина // *Современная педиатрия*. – 2006. – № 2 (11). – С. 96–98.

8. Покровська Т. В. Гостра і хронічна Епштейн-Барр вірусна інфекція у підлітків / Т. В. Покровська, О. Б. Надрага, О. М. Зінчук // *Современная педиатрия*. – 2008. – № 5 (22). – С. 132–134.

9. Самарин Д. В. Современные подходы к диагностике Эпштейна-Барр вирусной инфекции // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. – 2008. – № 2 (13). – С. 15–18.

10. Крамарев С. О. Хронічні форми Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей: сучасні підходи до діагностики та лікування / С. О. Крамарев, О. В. Виговська // *Современная педиатрия*. – 2008. – № 2. – С. 103–109.

11. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection / J. I. Cohen // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 481–492.

12. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И. К. Малышенкова, Н. А. Дидковский, Ж. Ш. Сарсания [и др.] // *Новости медицины и фармации*. – 2007. – № 13 (219). – С. 20–21.

13. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующими вирусными инфекциями:

клинико-иммунологические черты и особенности серотонинергической регуляции / И. В. Нестерова, И. П. Балмасова, В. А. Козлов [и др.] // *Цитокины и воспаление*. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 3–14.

14. Юлиш Е. И. Хронические внутриклеточные инфекции и сердечно-сосудистая патология / Е. И. Юлиш, Н. В. Нагорная // *Здоровье ребенка*. – 2007. – № 2 (5). – С. 53–59.

15. Смелянская М. В. Персистирующие герпес-вирусы как потенциальный триггер-фактор соматических заболеваний / М. В. Смелянская, С. Д. Перемот, А. В. Мартынов // *Annals of Mechnicov Institute*. – 2006. – № 4. – С. 29–33.

16. Роль герпесвирусной инфекции в кардиальной патологии у детей / Н. В. Нагорная, Е. И. Юлиш, К. В. Виноградов, Е. В. Пшеничная // *Современная педиатрия*. – 2007. – № 2 (15). – С. 115–118.

17. Cantor H. "Viral Mimicry" in autoimmune disease / H. Cantor // *Science*. – 1998. – N 279. – P. 1344–1347.

18. Горячев Д. В. Роль вирусов в развитии ревматоидного артрита / Д. В. Горячев, О. Н. Егорова, Р. М. Балабанова // *Терапевтический архив*. – 2001. – № 2. – С. 72–75.

19. Петров А. В. Клінічне значення персистенції вірусів Herpesviridae в мононуклеарних лейкоцитах хворих на ревматоїдний артрит / А. В. Петров // *Український ревматологічний журнал*. – 2005. – № 2 (20). – С. 26–31.

20. Herpes simplex virus type 1 infection in rheumatic valvar disease / Y. Li, Z. Pan, Y. Ji [et al.] // *Heart*. – 2005. – N 91. – P. 87–88.

21. Mesenchymal dysplasia of heart valves, cystic medianecrosis of the aorta and herpetic infection / L. B. Mitrofanova, V. E. Karev, E. V. Shliakhto, G. B. Kovalskii // *Arkh. Patol.* – 2005. – N 67(5). – P. 20–23.

22. Боярчук О. Р. Перебіг хронічної ревматичної хвороби серця у дітей на тлі реактивації Епштейна-Барр вірусної інфекції / О. Р. Боярчук, Н. В. Банадига, І. Р. Сагаль // *Сучасна педіатрія*. – 2013. – № 3 (51). – С. 100–104.

Отримано 29.05.14

## СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА КРІОГЛОБУЛІНЕМІЧНИЙ СИНДРОМ

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА КРІОГЛОБУЛІНЕМІЧНИЙ СИНДРОМ – У статті висвітлено узагальнення результатів досліджень останнього десятиліття, присвячених вивченню кріоглобулінемічного синдрому. Розглянуто етіологічні та патогенетичні аспекти розвитку кріоглобулінемії, класифікація і основні етапи діагностики.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ – В статье отражено обобщение результатов исследований последнего десятилетия, посвященных изучению криоглобулинемического синдрома. Рассмотрены этиологические и патогенетические аспекты развития криоглобулинемии, классификация и основные этапы диагностики.

MODERN LOOK AT CRYOGLOBULINEMIC SYNDROME – The article reflected the synthesis of the results of research during the last decade, which are devoted to the study cryoglobulinemic syndrome. Examined the role of etiologic and pathogenetic development aspects of cryoglobulinemia, classification and main diagnosis stages.

**Ключові слова:** кріоглобулінемічний синдром, кріоглобулінемія, кріоглобуліни.

**Ключевые слова:** криоглобулинемический синдром, криоглобулинемия, криоглобулины.

**Key words:** cryoglobulinemic syndrome, cryoglobulinemia, cryoglobulin.

Кріоглобулінемія (неповний кріоглобулінемічний синдром) – стан, що характеризується наявністю у сироватці крові кріоглобулінів – імуноглобулінів або їх легких ланцюгів, які преципітують при температурі нижче 37 °С і, як правило, розчиняються при нагріванні. Термін “неповний кріоглобулінемічний синдром” можна також використовувати за наявності яскравої клінічної картини кріоглобулінемічного васкуліту при відсутності кріоглобулінемії. І навпаки, кріоглобулінемія (КГЕ) не завжди призводить до появи її клінічних проявів (кріоглобулінемічного васкуліту тощо) [1–3].

Феномен кріопреципітації вперше був описаний у дослідіах *in vitro* в 1929 році, але цей феномен не трактувався як патологічний прояв. Вже через 4 роки М. Wintrobe і М. Buell описали пацієнтку з мієломною хворобою, прогресуючим синдромом Рейно, пурпурою, тромбозом вен сітківки, гепато- та спленомегалією, в сироватці крові якої виявили білок, що мав властивість при температурі тіла менше 37 °С утворювати преципітати. А в 1947 році А. Lemer і J. Watson вперше провели системне дослідження холододових білків [2, 4]. Тоді ж цей холододовий осаджений сироватковий глобулін вперше було названо кріоглобуліном (КГ). Кріоглобуліни, які виявляються в різній кількості при запальних захворюваннях, не завжди бувають патогенними. Але у деяких пацієнтів вони відкладаються в дрібних судинах і активують комплекс, викликаючи кріоглобулінемічний васкуліт.

На початку 90-х років минулого століття передбачалося, що за відсутності основного захворювання поєднання системного васкуліту і наявності у сироватці крові кріопреципітуючих імуноглобулінів повинно позначатися як “есенціальна змішана кріоглобулінемія”

[5]. Було встановлено, що “есенціальна змішана кріоглобулінемія” часто спостерігається при HCV-інфекції. HCV-РНК було знайдено методом ПЛР не тільки в сироватці, а й висококонцентрованої формі в кріоглобулінах, що дозволило припустити патогенетичну роль HCV при цьому захворюванні [3, 6–8]. Виявилось, що HCV є не тільки гепатотропним, а й лімфотропним вірусом, здатним інфікувати до 80 % мононуклеарів периферійної крові [3–5]. Було виявлено зв'язок між лімфотропізмом і проліферацією В-клітин, продукцією кріоглобулінів з утворенням аутоантитіл [3, 9].

Згідно з сучасними поглядами на КГЕ, з одного боку, поява кріоглобулінів вже розцінюється як позапечінковий прояв HCV-інфекції. З іншого боку, розвиток кріоглобулінемії може бути “патогенетичною ланкою” у формуванні ряду інших асоційованих з HCV-інфекцією патологій, таких як кріоглобулінемічний васкуліт, мембранозно-проліферативний гломерулонефрит, В-клітинна неходжкінська лімфома [4, 10, 11].

У 1974 році J. C. Brouet і співав. [12] залежно від клональних властивостей преципітуючих імуноглобулінів виділили три типи КГ і, відповідно, КГЕ. Далі було виявлено зв'язок активності ревматоїдного фактора (РФ) з моноклональним IgM при кріоглобулінемії II типу, з поліклональним IgM або IgA при кріоглобулінемії III типу, а також її зв'язок з низькими температурами у 60 % випадків [3, 12–15]. Кріоглобулінемія виявлялася при різних захворюваннях, особливо при вірусних та бактеріальних інфекціях, аутоімунній патології, деяких хворобах крові. Знання типу КГ часто дозволяє передбачити супутні даному типу клінічні прояви [3, 16].

I тип КГ (5–25 % всіх випадків КГЕ) містить моноклональні імуноглобуліни (парапротеїни) одного класу – частіше IgM, рідше IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgA або легкі ланцюги імуноглобулінів, які не мають властивостей ревматоїдного фактора. Цей тип виявляють переважно при лімфопроліферативних захворюваннях.

КГ II типу (40–60 % усіх випадків КГЕ) – це комплекс імуноглобулінів, які містять моноклональний компонент з наявністю активності ревматоїдного фактора (переважно IgM, рідше IgG і IgA) та антитіл, характерних для поліклональних IgG. Майже виключно цей тип КГЕ спостерігають при HCV-інфекції, хоча є дані про асоціацію його з аутоімунними захворюваннями, рідше з деякими хворобами шкіри (пізньою шкірною порфірією) [12, 19, 20].

КГ III типу (40–50 % усіх випадків КГЕ) складаються з одного або кількох типів поліклональних Ig всіх видів і часом з неімуноглобулінових субстанцій (комплементу, полінуклеотидів, ДНК, вірусних антигенів тощо). Для нього характерна наявність ревматоїдного фактора, але на відміну від II типу він має поліклональну природу. Цей феномен асоційований з великою кількістю інфекцій – вірусних (HCV, HBV, інфекційним мононуклеозом, посттранфузійним цитомегаловірусним синдромом та ін.), бактерійних (лепрою, сифілі-

сом тощо), паразитарних (токсоплазмозом, малярією, ехінококкозом та ін.), аутоімунними захворюваннями (системним червоним вовчаком, ревматоїдним артритом тощо), хворобами печінки (міліарним цирозом) та нирок (проліферативним нефритом).

КГЕ II чи III типу часто називають змішаною кріоглобулінемією через присутність декількох видів імуноглобулінів. При виявленні олігоклональних IgM й поліклональних IgG, кріоглобулінемію визначають як кріоглобулінемію II–III типів.

Але у багатьох пацієнтів з КГЕ не виявляють іншої патології. Такі випадки відносять до “есенціальної змішаної кріоглобулінемії”. Однак майже 50 % таких пацієнтів інфіковані HCV, а за даними F. Lunel, у 54 % інфікованих виявлено КГ, у 1/3 – II і у 2/3 – III типів [7, 16, 21].

Призвести до КГЕ можуть й інші інфекційні чинники. Серед них: віруси (ВІЛ, вірус гепатиту А, вірус гепатиту В, вірус Епштейна–Барр, цитомегаловірус, парвовірус В19); бактерії (*Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*); гриби (*Coccidioides immitis*); найпростіші (*Toxoplasma gondii*, *Echinococcus* spp., *Leishmania* spp., *Plasmodium* spp.).

Є дані про асоціацію КГЕ з рядом захворювань. Так, КГЕ можуть супроводжувати ревматичні хвороби (ревматоїдний артрит, СЧВ, ідіопатичні запальні міопатії (полі- й дерматоміозит), хвороба Шегрена), мієло- і лімфопроліферативні захворювання (хвороба Вальденстрема, множинна мієлома, хронічний лімфолейкоз, В-клітинна неходжкінська лімфома, плазмодіома).

Патогенез кріоглобулінемічного синдрому, асоційованого з вірусною патологією, в загальних рисах можна представити у такій послідовності: взаємодія між вірусом й імунною системою (особливо В-лімфоцитами) > полі- (оліго-, моно-) клональна активація В-лімфоцитів > гіперпродукція імуноглобулінів > утворення кріопреципітуючих імунних комплексів + порушення печінкового кліренсу імунних комплексів > відкладення імунних комплексів у тканинах > активація системи комплементу > зумовлене комплексом накопичення лейкоцитів у місцях скупчення імуннокомплексних депозитів > пошкодження тканини [16].

Науковці висувають багато гіпотез, що пояснюють утворення кріопреципітуючих імунних комплексів:

- взаємодія РФ та його мішені;
- зменшення кількості сіалових кислот імуноглобулінів;
- зменшення кількості галактози Fc-фрагменту імуноглобулінів;
- неспецифічна взаємодія Fc-фрагментів імуноглобулінів;
- наявність N-глікозованої ділянки в області C-доменів константних ділянок важких ланцюгів (CH<sub>3</sub>), яка утворюється в результаті соматичної мутації під час імунної відповіді;
- структурні модифікації варіабельних ділянок легких і важких ланцюгів імуноглобулінів.

Однак точні причини пошкодження тканин досі залишаються невідомими [16, 22, 23].

Спектр клінічних проявів, які описують у рамках КГЕ, достатньо широкий. Частіше (більш ніж у 70 %) спос-

терігають геморагічну пурпуру – зворотну, переважно на нижніх кінцівках та нижній частині живота. Часті інші шкірні прояви – уртикарна висипка, екзантема, *livedo reticularis*. Характерні загальна слабкість, артралгії. Якщо ці симптоми виявляються одночасно зі шкірною пурпурою, вони складають триаду Мельцера. Нерідко спостерігають ураження нервової системи у вигляді гострої або підгострої симетричної полінейропатії і (або) множинних мононевритів, нирок (гломерулонефрит), шлунково-кишкового тракту (абдоміналії, діарея, кровотечі тощо), м'язів (міалгії, міозити). Зараз вважають, що немає органа, який би не міг бути втягнений в пошкодження при КГЕ [16, 24].

Клінічні прояви КГЕ I типу зумовлені переважно прямою обструкцією судин кріопреципітатами, тоді як патофізіологічною основою кріоглобулінемічного синдрому при КГЕ II типу є імуннокомплексний васкуліт з ураженням судин переважно малого та середнього калібрів. Імунні комплекси в судинах шкіри формуються *in situ* з вірусних частин, IgG (часто специфічного) і моноклонального IgMκ, ревматоїдного фактора. Цьому процесу сприяє стаза, гідростатичний тиск і охолодження в субендотеліальних посткапілярних венулах – основному місці пошкодження судин. Розвиток імунного запалення реалізується через поглинання комплексу та втягнення лейкоцитів (лейкокластичний васкуліт) [16, 24, 26]. При біопсії шкіри виявляється типовий імуннокомплексний васкуліт, який характеризується периваскулярною інфільтрацією гранулоцитами і моноклеарними клітинами, набряком ендотелію, іноді внутрішньосудинними гіаліновими депозитами. У багатьох хворих у стінці судин виявляють депозити IgM, IgG та (або) C3-компонента комплексу [3, 16, 24–29].

Діагностика кріоглобулінемічного синдрому ґрунтується на оцінці клінічної картини основного захворювання та підтверджується визначенням кріоглобулінів у сироватці крові й при морфологічному дослідженні біопсійних матеріалів.

У діагностичному пошуку важливо встановити наявність факторів ризику інфікування вірусом гепатиту С: внутрішньовенного введення наркотичних речовин; контакту з кров'ю та/або її препаратами (донори та реципієнти, хворі та медичний персонал у відділеннях хірургії, гематології та центрах гемодіалізу) [16, 30, 31].

У загальному аналізі крові у багатьох хворих з тривалим КГЕ відзначається нормоцитарна нормохромна анемія. Нерідко при використанні автоматичних пристроїв для підрахунку клітин крові зустрічається псевдолойкоцитоз і псевдотромбоцитоз. Це пов'язано з тим, що кріоглобуліни утворюють великі преципітати, які помилково реєструються як лейкоцити і тромбоцити. При мікроскопії мазка крові іноді в нейтрофілах виявляють множинні вклучення, що складаються з кріоглобулінів [16, 34–36].

Найчастіше діагноз кріоглобулінемічного синдрому підтверджується або спростовується результатами біохімічного та імунологічних досліджень крові. Можливі такі зміни:

- кріоглобуліни – майже 100 %;
- РФ – майже 100 %;
- антитіла до вірусу гепатиту С – 90 %;



- зниження активності комплементу (СН50, С4) – 90 %;
- РНК вірусу гепатиту С – 85 %;
- анти-НВ<sub>s</sub> антитіла – 40 %;
- збільшення активності АЛТ, АСТ – 25–40 %;
- антитіла до гладкої мускулатури – 20–25 %;
- АНФ – 20 %;
- антифосфоліпідні антитіла – 5–20 %;
- антитіла до антигенів щитоподібної залози – 10 %;
- антимитохондріальні антитіла – 0–10 %;
- антитіла до печінкових, ниркових мікросом 1 типу – 5 %;

– антитіла до цитоплазми нейтрофілів – менше 5 %.

Зміни в аналізі сечі, як правило, підтверджують залучення у патологічний процес нирок. Частіше виявляється субнефротична протеїнурія і еритроцитурія, але можлива і протеїнурія нефротичного рівня [16, 29].

При визначенні наявності та вмісту кріоглобулінів необхідно суворо дотримуватись умов забору крові (не менше 10 мл венозної крові в нагріту до 37 °С пробірку) і постановки тесту (сироватка повинна знаходитись при 4 °С протягом 7 днів), інакше його діагностична цінність значно знижується [16].

Відсутність кріоглобулінів при типовій клінічній картині вимагає проведення їх повторного визначення (не менше 3 разів), у випадку, якщо кріоглобуліни не визначаються, необхідно виключити кріофібриногенемію.

Обізнаність практичних лікарів різних спеціальностей про можливість розвитку кріоглобулінемії, її патогенез, варіанти клінічних проявів і перебігу є вкрай важливим для своєчасної діагностики та вибору максимально раціонального в кожному індивідуальному випадку методу терапії.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Голубовская О. А. Интерпретация данных лабораторных и инструментальных исследований при хронических вирусных гепатитах / О. А. Голубовская // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 3. – С. 28–35.
2. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis / P. Lamprecht, C. Lerin-Lozano, H. Merz [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – № 62. – P. 1230–1233.
3. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C infection / V. S. Wong, W. Egner, T. Elsej [et al.] // *Exp. Immunol.* – 1996. – № 104. – P. 25–31.
4. Foessel L. Clinical spectrum, treatment, and outcome of patients with type II mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C infection / L. Foessel // *J. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 38, № 4. – P. 716–722.
5. Ферри С. Смешанная криоглобулинемия / С. Ферри // *Нефрология.* – 2010. – № 14 (1). – С. 11–28.
6. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome / C. Ferri, A. Antonelli, M. T. Mascia [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2007. – №39 (1). – P. 13–21.
7. Клініко-патогенетична характеристика основних дерматологічних проявів захворювань печінки / О. Б. Герасун, Р. Ю. Грицко, А. М. Задорожний [та ін.] // *Гепатологія.* – 2014. – № 1. – С. 20–34.
8. Gorevic P. D. Rheumatoid factor, complement, and mixed cryoglobulinemia / P. D. Gorevic // *Clinical and Developmental Immunolog.* – 2012. – № 1. – P. 1–6.
9. Vasculitis with renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia: Case report and mini-review / A. Sabiha, A. Khawar, M. Mohammad [et al.] // *World J. Clin. Cases.* – 2014. – № 2. – P. 5160–5166.
10. Sneller Michael C. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis / Michael C. Sneller, Zonghui Hu, Carol A. Langford // *Arthritis & Rheumatism.* – 2012. – Vol. 64, № 3. – P. 835–842.
11. Кузьміна А. П. Спонтанна активність В-лімфоцитів у хворих на кріоглобулінемічний васкуліт з ураженням печінки / А. П. Кузьміна, О. О. Урясьєва // *Український ревматологічний журнал.* – 2008. – № 4. – С. 61–63.
12. Biologic and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. / J. C. Brouet, J. P. Clauvel, F. Danon [et al.] // *Am. J. Med.* – 1974. – № 57. – P. 775–788.
13. Рябоконе О. В. Особливості клінічного перебігу та стан вегетативного гомеостазу у хворих на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією / О. В. Рябоконе, О. П. Машко // *Сучасні інфекції.* – 2009. – № 2. – С. 26–28.
14. Viganì A. G. The association of cryoglobulinaemia with sustained virological response in patients with chronic hepatitis C / A. G. Viganì // *J. Viral. Hepat.* – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 91–98.
15. Криоглобулинемический васкулит с поражением почек, ассоциированный с вирусом гепатита С: современные возможности лечения / Н. Б. Гордовская, Л. В. Козловская, С. Ю. Милованова [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2013. – № 6. – С. 78–84.
16. Смитиенко И. О. Криоглобулинемический васкулит [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.vasculitis.ru/index.php?type=special&p=articles&id=10>
17. Grujic J. Znacaj krioglobulinemije u hronicnoj infekciji virusom hepatitisa C / J. Grujic // *Medicinski Podmladak (Studentski radovi).* – 2013. – № 64. – P. 70–74.
18. Практичні рекомендації KDIGO з гломерулонефриту // *Почки.* – 2012. – № 1. – С. 10–32.
19. Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках / Б. А. Герасун, Р. Ю. Грицко, О. Б. Герасун [та ін.]. – Львов : Кварт, 2012. – 122 с.
20. Ревматологічні аспекти гепатитів В та С / Б. А. Герасун, О. М. Зінчук, О. Б. Герасун, Р. Ю. Грицко // *Гепатологія.* – 2012. – № 3. – С. 13–23.
21. Safety and efficacy of rituximab in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia and severe liver disease / A. Petrarca, L. Rigacci, P. Caini [et al.] // *Blood.* – 2010. – № 116(3). – P. 335–342.
22. Грицко Р. Ю. Зміни шкіри у хворих на хронічні хвороби печінки / Р. Ю. Грицко, І. О. Киселик, У. І. Атаманюк // *Практична медицина.* – 2010. – № 1 (том XVI). – С. 77–83.
23. Дунаева Н. В. Криоглобулинемия и вирус гепатита С / Н. В. Дунаева, Е. В. Эсауленко // *Журнал инфектологии.* – 2011. – Т. 3. – № 2. – С. 15–20.
24. Милованова С. Ю. Смешанная криоглобулинемия, ассоциированная с хроническим гепатитом С: значение в развитии внепеченочных проявлений, методы лечения : автореф. дисс. на соискание научн. степени д. мед. наук : 14.01.04 / Милованова Светлана Юрьевна. – Москва, 2013. – 48 с.
25. Зубач О. О. Успішне лікування кріоглобулінемічного васкуліту у хворій на хронічний гепатит С. Клінічне спостереження / О. О. Зубач, Т. Г. Річняк, І. В. Камінська // *Гепатологія.* – 2009. – № 3. – С. 87–90.
26. Ковальчук М. Т. Криоглобулінемія у хворих на розацеа при супутніх паразитозах / М. Т. Ковальчук // *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология.* – 2011. – № 1. – С. 68–70.
27. Уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови и моче в оценке активности криоглобулинемического васкулита у больных хроническим гепатитом с поражением почек / Л. В. Козловская, А. И. Сперанский, Н. Б. Гордовская, Ю. В. Коротчаева // *Терапевтический архив.* – 2011. – № 2. – С. 52–56.
28. Криоглобулінемічний васкуліт, асоційований з гепатитом С : клінічне спостереження / К. В. Томін, С. О. Ротова, І. Л. Кучма // *Почки.* – 2013. – № 4 (06). – С. 82–86.

29. Ливандовский Ю. А. Телеангиэктазии / Ю. А. Ливандовский, О. Ю. Павлова // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 5. – С. 6–15.
30. Задорожний А. М. Кріоглобулінемія у хворих на хронічний набутий токсоплазмоз / А. М. Задорожний, Б. А. Герасун // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 3. – С. 48–55.
31. Меленко С. Р. Вплив антиретровірусної терапії на кріоглобулінемію при ВІЛ-інфекції / С. Р. Меленко // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 3. – С. 25–30.
32. Role of the receptor for the globular domain of C1q protein in the pathogenesis of hepatitis C virus-related cryoglobulin vascular damage / D. Sansonno, F. A. Tucci, B. Ghebrehiwet [et al.] // Journal of Immunology. – 2009. – Vol. 183. – № 9. – P. 6013–6020.
33. Москалюк В.Д. Проблема лікування кріопатій при ВІЛ-інфекції / В. Д. Москалюк, С. Р. Меленко, І. В. Баланюк // Антибіотикорезистентність та шляхи її подолання : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини, Суми 30-31 травня 2012 р. / ред. кол.: М. Д. Чемич, В. М. Козько, О. І. Сміян [та ін.] – Суми : СумДУ, 2012. – С. 48–49.
34. Семенкова Е. Н. Вирус-ассоциированные васкулиты / Е. Н. Семенкова, П. И. Новиков, И. О. Смитиенко // Гепатологический форум. – 2010. – № 3. – С. 14–21.
35. Сигитова О. Влияние эссенциальной криоглобулинемии на прогрессирование хронического гломерулонефрита / О. Сигитова, Г. Субаева // Врач. – 2009. – № 6. – С. 66–68.
36. Урясьєва О. О. Клініко-лабораторна характеристика кріоглобулінемічного васкуліту з урахуванням залучення нирок до патологічного процесу / О. О. Урясьєва // Ліки України. – 2009. – Додаток до № 6. – С. 78–81.

Отримано 26.06.14

## НЕДОСТАТНІСТЬ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНУ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНЕ ПІДҐРУНТЯ ТА СУЧАСНІ ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ

**НЕДОСТАТНІСТЬ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНУ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНЕ ПІДҐРУНТЯ ТА СУЧАСНІ ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ** – У статті представлено сучасні погляди на генетичні порушення альфа-1-антитрипсинової недостатності. Звернено увагу на епідеміологічні дані, методики сучасних скринінгових та специфічних методів діагностики даного захворювання.

**НЕДОСТАТОЧНОСТЬ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОСНОВАНИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ** – В статье представлены современные взгляды на генетические нарушения альфа-1-антитрипсиновой недостаточности. Обращено внимание на эпидемиологические данные, методики современных скрининговых и специфических методов диагностики данного заболевания.

**ALPHA-1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY: MOLECULAR-GENETIC RATIONALE AND CONTEMPORARY DIAGNOSTIC ABILITIES** – This article presents current views on genetic aspects alpha-1-antitrypsin deficiency. Attention is paid to epidemiological data, modern screening methods and specific methods for diagnosis of this disease.

**Ключові слова:** альфа-1-антитрипсинова недостатність, діагностика, фенотип, генотип.

**Ключевые слова:** альфа-1-антитрипсиновая недостаточность, диагностика, фенотип, генотип.

**Key words:** alpha-1-antitrypsin deficiency, diagnostics, phenotype, genotype.

Дефіцит альфа-1-антитрипсину (ААТ, alpha-1-antitrypsin) вперше описав у 1963 році Лаурел і Еріксон [17], які повідомили про відсутність  $\alpha_1$ -групи при електрофорезі білків сироватки у пацієнтів з лікарні легеневи хвороб. У пацієнтів з даною недостатністю спостерігався ранній початок розвитку емфіземи легень та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Було запропоновано виділити роль альфа-1-антитрипсину в патогенезі даних захворювань [29].

Порушення в геномі людини не завжди є абсолютними предикторами розвитку захворювання. За деяким винятком, генні порушення пророкують ризик хвороби, який, безсумнівно, може змінюватися під дією екзогенних факторів. Коли, наприклад, екологічні фактори ризику відомі й мінімальні, то рання ідентифікація порушень у структурі генома може істотно сприяти подальшому підтриманню якості життя. Одним із прикладів такої парадигми являється дефіцит ААТ [1].

Альфа-1-антитрипсинова недостатність (ААТН) – спадкове захворювання, яке зумовлене зниженою концентрацією ААТ в сироватці крові, що виникає внаслідок різних мутацій у гені PI, що виявляється у вигляді хронічних неспецифічних захворювань легень із розвитком емфіземи, а також ураженням печінки і судин [11, 25].

Дефіцит ААТ є найчастішою спадковою хворобою в популяції дорослих осіб кавказької раси [8]. Характеризується поганим прогнозом, бо найчастіше зали-

шається нерозпізнаним, тому що більшість пацієнтів піддаються діагностиці лише тоді, коли зміни в органах дихання виражені й невідворотні [2, 15].

З цього погляду, скринінгова діагностика дефіциту ААТ має бути частиною стандартної лікарської процедури у всіх пацієнтів із хронічними хворобами дихальних шляхів, що перебігають із постійною обструкцією, особливо в пацієнтів із діагнозом ХОЗЛ та бронхіальної астми. Широкого розповсюдження в медичному середовищі набувають рекомендації щодо діагностичного дослідження при інших позалегенових хворобах дорослого і дитячого віку, а також про оптимальний діагностичний алгоритм з урахуванням методів генотипування [8, 11].

### Фізіологічні властивості ААТ

ААТ є глікопротеїном з молекулярною масою 55 кілодальтон, побудований з одинарного поліпептидного ланцюга (394 амінокислоти). Синтезується в основному в печінці, а потім виділяється у кровообіг. Відноситься до сім'ї серинових протеаз – серпінів (serpin – serpin protease inhibitors). Складна структура та властивості серпінів зумовлюють швидку зміну конфігурації молекули і формування “закритої пастки” при зустрічі з еластазою або іншими протеазами. Серпіни – головні антипротеази людської плазми. ААТ є одним з найважливіших плазматичних і тканинних інгібіторів серинових протеаз в організмі людини. Його основною функцією є захист тканин від нейтрофільної еластази, меншою мірою – від протеїнази 3, катепсину G, трипсину). Ці ферменти викликають емфізему та здійснюють інші пошкодження дихальної системи в експерименті *in vivo*, що дало підстави для висунення протеазно-антипротеазної гіпотези розвитку хвороби у людей [7, 29]. Крім ААТ, до сімейства серинових протеаз відносяться антитромбін, який бере участь у реакції згортання крові, С-інгібітор, який регулює реакції каскаду системи комплементу, а також інгібітори плазміногену, активізація яких супроводжується інгібуванням процесу фібринолізу [13, 23].

ААТ бере істотну участь у збереженні протеазно-антипротеазної рівноваги в умовах *in vivo*. Цей інгібітор є важливим елементом антиеластазного прикриття в легенях, що охороняє спільну тканину цього органа від неконтрольованого, деструктивного впливу протеолітичних ензимів. Низька концентрація ААТ в органах дихання веде до поступового і невідворотного зменшення еластичності легень. Унаслідок надмірної активності нейтрофільної еластази доходить до деградації еластину, головного складника еластичних волокон, та інших складників зовнішньоальвеолярної матерії в нижніх дихальних шляхах. До інших клінічних ознак дефіциту ААТ, що проявляються в основному в дитинстві, відносяться хвороби печінки, такі, як запалення і цироз, а у пізнішому віці – рак печінки. Ці розлади спричинені акумуляцією мутованих частинок ААТ в гепатоцитах [3, 4, 24].

### Молекулярне підґрунтя дефіциту ААТ

Дефіцит ААТ є генетично зумовленим розладом, спричиненим мутацією гена СЕРПІН 1 (також позначається як PI) (рис. 1), локалізованим на довгому плечі 14 хромосоми. На даний час ідентифіковано понад 130 варіантів цього гена, які пов'язані зі зниженням концентрації ААТ у сироватці або порушення його функції.

Серпіни, такі, як А1АТ структурно складаються з трьох  $\beta$ -листів (А-С) і восьми чи дев'яти  $\alpha$ -спіралей (А-І) взаємодіють з петлею, що містить залишки, які діють як псевдосубстрат для протеїнази [9, 13]. У випадку А1АТ, залишок метіоніну в положенні 358 поліпептидного ланцюга (рис. 2) має вирішальне значення для взаємодії з нейтрофільною еластазою. Зв'язування протеїнази призводить до конформаційної зміни в білку ААТ, у результаті чого фермент розщеплює реактивний центр петлі, що рухається до протилежного полюса білка, приймаючи приєднану до нього протеїназу, перед вставкою в  $\beta$ -лист А. У результаті відбувається структурна деформація протеїнази, що є ключем до гальмівної функції серпіну [12]. Серпіни в звичайному стані є метастабільними, але стають більш стійким під час гальмування протеїнази. Це робить їх схильними до аберантних структурних утворень. У

результаті генетичних мутацій білок змінює свою структуру [28].

Фенотипні варіанти білка ААТ класифікують в системі, що визначається як система PI (PI, protease inhibitor). Класифікація виникла на підставі техніки ізоелектричного фокусування (IEF, isoelectric focusing), що полягає в розділі білків у поліакриламідних гелях, які мають відповідний градієнт рН. Відмінності в електрофоретичній рухливості зумовлені іншою ізоелектричною точкою білка ААТ, тому варіант із заміненою амінокислотою є основою для ідентифікації фенотипу ААТ: варіанти ААТ, позначені початковими літерами алфавіту, характеризує нижче рН ізоелектричної точки (заміна амінокислоти на більш кислу) і більшу дистанцію міграції на гелі. Варіанти з більш лужною ізоелектричною точкою, менше рухливі – позначаються кінцевими літерами алфавіту. Під час електрофоретичного розділу утворюється найчастіше декілька смужок білка ААТ, що виникає з різного ступеня його гліколізації. Найбільш поширені правильні варіанти позначаються літерою М (відповідно М1А і М1V також М2-М4, що є комбінаціями клінічно неістотних варіантів Ala<sup>213</sup> Val або Arg<sup>101</sup> His і Glu<sup>376</sup> Asp) і характеризуються середньою електрофоретичною рухливістю [8, 11, 13].

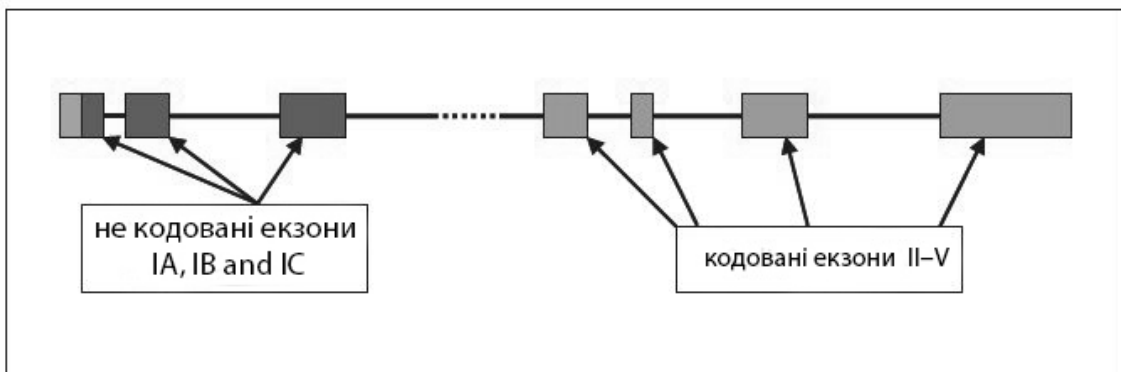


Рис. 1. Структура гена ААТ [29].

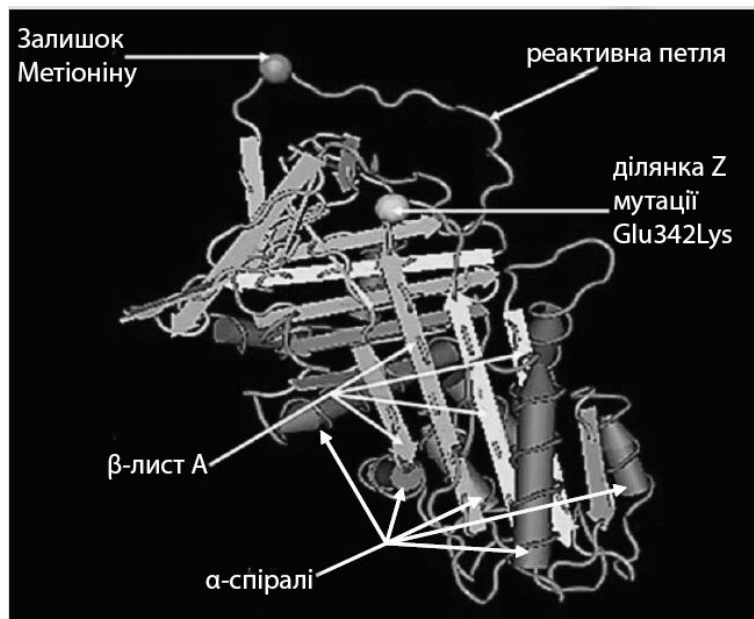


Рис. 2. Структура ААТ [29].



Для клінічних і практичних цілей введено поділ варіантів ААТ на 4 класи, залежно від концентрації і функції даного типу в плазмі. Родину правильних варіантів ААТ визначають як P1\*M. Це є найчастіше розповсюджені алелі гена ААТ в європейській популяції (близько 95 % осіб), що забезпечує нормальну концентрацію та функцію цього інгібітора в плазмі. Наступний клас становлять дефіцитні варіанти, білкові продукти яких піддаються внутрішньоклітинній акумуляції або деградації в печінці, ведучи до значного спаду концентрації ААТ в крові. У цій групі знаходяться два найчастіші для дефіциту ААТ алелі – Z і S. Черговий клас становлять позбавлені експресії алелі, так звані null – рідкісні генетичні варіанти ААТ, білкові продукти яких не виявляються в крові. Останній клас творять генетичні варіанти ААТ, які кодуєть дисфункційні білки [4, 6, 8, 11].

В основі варіанта Z (дуже вільна міграція) лежить поодинокі точкова мутація, що веде до заміни глютамінової кислоти лізином в кодоні 342 (Glu<sup>342</sup>>Lys). Мутація Z спричиняє втрату стабільності просторової структури інгібітора, ефектом чого є полімеризація новосинтезованих частинок ААТ усередині гепатоцитів. Мутовані форми ААТ, які покидають печінку, характеризуються зниженою здібністю інгібування протеаз. У хворих із генотипом P1\*ZZ концентрація ААТ в сироватці становить 10–15 % нормальної концентрації. Білковий продукт алелі S (вільна міграція), порівняно з продуктом найпоширенішого білкового алелю M, відрізняється заміщенням глютамінової кислоти на місце валіну в позиції 264 (Glu<sup>264</sup>>Val). Та поодинокі зміна амінокислоти в кодованому білку веде до внутрішньоклітинної деградації інгібітора. Гомозиготи P1\*SS характеризуються приблизно на 40 % нижчою концентрацією ААТ у сироватці, ніж в осіб з правильним генотипом [6, 8, 27].

#### Хто повинен пройти обстеження?

Відповідно до рекомендацій Американського торакального товариства та Європейського респіраторного товариства, до скринінгового обстеження включено такі групи пацієнтів:

- усі дорослі пацієнти з клінічними проявами ХОЗЛ або емфіземи легень;
- дорослі пацієнти з астмою, якщо обструкція не повністю відновлюється після лікування;
- клінічно безсимптомні особи з персистою бронхіальною обструкцією, виявленою функціональними тестами та при виявленні факторів ризику (наприклад куріння, професійні шкідливості тощо);
- особи з нез'ясованою хворобою печінки;
- дорослі пацієнти з некротичним панікулітом (запальні та некротичні вогнища підшкірної жирової клітковини);
- брати і сестри пацієнтів з ААТН.

Всі пацієнти повинні бути поінформовані про ризики при проведенні обстеження ААТ, у тому числі ризик психологічного дискомфорту і генетичної дискримінації [4, 7, 18, 30].

#### Епідеміологія природженого дефіциту ААТ

Останнім часом у науковій літературі можна зустріти інформацію про більші чи менші, за величиною груп, епідеміологічні дослідження. Вони поступово змальовують загальну епідеміологічну картину в

людській популяції щодо проблеми ААТН. Зокрема, de Serres і Blanco (2012) представили результати генетичного епідеміологічного дослідження для розробки оцінки частоти двох основних алелів, пов'язаних з недостатністю (P1S і P1Z) в 97 країнах по всьому світу. Більше ніж у 190 млн людей виявлено дефіцитний генотип, а саме – володіють щонайменше одним з цих алелів. З точки зору тяжкої недостатності, 0,1 % з цих людей має генотип ZZ, більшість яких проживає в Європі й Північній Америці [10, 13].

Інше дослідження, опубліковане у 2002 році, згідно з даними із 58 країн. Вивчалось загальне число пацієнтів із дефіцитом ААТ (зважаючи на фенотип P1: ZZ, SZ та SS) з розрахунку на 3,4 млн осіб у країнах Північної і Західної Європи. Вищою є частота наявності алелі Z, яка в середньому складає 14:1000, натомість наявність гомозигот P1\*ZZ визначається на 1:5000 [19].

Епідеміологічне дослідження в 21 європейській країні (разом у групі 75 390 осіб) дає середню частоту наявності фенотипу тяжкого дефіциту ААТ (P1\*ZZ) в європейській популяції 1:4727. Високу частоту алелі Z констатовано в північній і західній Швеції (2,3–3,2 %), Естонії та Литві, а також серед жителів Данії. Деяко рідше (2–2,25%) алелі Z виявлено в північній Франції (Нормандія, Бретань), Ірландії і південній Англії. Решта Європи характеризується меншою ніж 2 % частотою варіанта Z. Найнижчу частоту варіанта Z констатовано в південній Італії. Частота гомозигот P1\*ZZ є теоретично рівною квадрату частоти алелі Z. Розподіл гомозигот P1\*ZZ зменшується з північного сходу (1:500–5000) у південно-західному напрямі (1:1000–90 000) [6, 19, 21].

У Польщі більшість досліджень стосується дорослих осіб і були виконані у відносно невеликих групах, разом обіймаючи 2653 особи. Частота наявності алелі P1\*S і P1\*Z на підставі аналізу доступних даних становить відповідно 14,5:1000 та 10,9:1000. Це дозволяє оцінити частоту фенотипу P1\*ZZ на 1:9110. У польській популяції, що становить 38 млн, може бути близько 4189 осіб з фенотипом P1\*ZZ. Дані, що стосуються частоти наявності дефіциту ААТ в польських дітей, походять з єдиного опублікованого на цю тему дослідження. Обстежено 741 новонародженого з багатьох регіонів країни, в яких позначають фенотип ААТ методом ізоелектричного фокусування в поліакриамідному гелі. Отримані результати демонструють рідшу наявність дефіцитних варіантів у дітей, ніж в популяції дорослих осіб – алелі S виявлено з частотою 9,4:1000, а алелі Z – 6,7:1000 [8, 14].

За даними Американського торакального товариства, вважається, що 60–100 тис. американців мають ААТН, а з 14 млн американців із ХОЗЛ у 2 млн діагностують емфізему легень. З 965 пацієнтів з емфіземою легень 2–3 % мали ААТН, що при зіставленні даних свідчить про те, що близько 63 тис. американців страждають від емфіземи легень внаслідок ААТН. За даними J. K. Stoller (2005), з моменту появи симптоматики до встановлення діагнозу проходить, як правило, не менше 7 років [1, 25].

На жаль, в Україні відсутні офіційні дані щодо епідеміології ААТН. Доцільність проведення скринінгу для виявлення ААТН не є актуальною, що пов'язано не



тільки з технічними труднощами, але і з тим, що ця патологія віднесена до розряду “рідкісних”. На жаль, діагноз ААТН ґрунтується тільки на визначенні концентрації ААТ в сироватці крові без генетичної верифікації [1].

Проте протягом останніх років розпочалися регіональні (Донецьк, Тернопіль) дослідження, ініційовані медичними університетами за підтримки польських партнерів (Варшава). Також проводяться тренінги і стажування в європейських лабораторіях та клініках. Українські науковці беруть участь у міжнародних медичних форумах щодо ААТН (Варшава, 2012).

У ряді європейських країн скринінгове дослідження на ААТН проводиться поряд із обстеженням на фенілкетонурію, уроджений гіпотиреоз, муковісцедоз, адреногіперплазію і недостатність біотинідази. Виявлення цих захворювань, їх раннє лікування або профілактика є економічно вигіднішими, ніж утримання хворих або їх лікування при діагностиці в більш пізньому віці [1, 6].

#### **Діагностичні методи ААТН – переваги і недоліки**

Повна діагностика дефіциту ААТ опирається на комбінації кількісних і якісних методів, таких, як: вимір концентрації в крові ААТ, фенотипування, генотипування і, в нечисленних випадках, аналіз секвенції ДНК. Повна верифікація діагнозу клінічного дефіциту ААТ і підтвердження результату кількісного позначення можливі тільки на молекулярному рівні. В разі дефіциту ААТ таку верифікацію забезпечує всього лише ідентифікація фенотипу або генотипу інгібітора. У зв'язку з цим, вважається, що для діагнозу дефіциту ААТ необхідне підтвердження позитивного результату дослідження, отриманого щонайменше двома діагностичними методами (кількісний аналіз + фенотипування, кількісний аналіз + генотипування, фенотипування + генотипування). Найповнішу діагностичну інформацію дає поєднання кількісного аналізу з фенотипуванням [4, 8, 13].

Первинним дослідженням, яке проводять у осіб з підозрою дефіциту цього інгібітора протеаз, є вимірювання концентрації ААТ в сироватці/плазмі крові при використанні імунологічних або кольориметричних методів. Найчастіше застосовуваним методом є імунонефелометрія, а також: імуноелектрофорез, радіальна імунодифузія та ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Концентрація ААТ може бути виражена в міліграмах на децилітр (мг/дл) або в мікромолях на літр (ммоль/літра або мМ). Нормальна величина концентрації ААТ в сироватці здорових осіб, визначена за допомогою методу імунонефелометрії, становлять 83–220 мг/дл, а методом імуноелектрофорезу – 150–330 мг/дл. Поява зниженого показника концентрації ААТ в досліджуваній особі (нижче порогової величини) створює підстави для подальших якісних досліджень. Аналогічно мають бути дообстежені особи з нормальними, але пороговими результатами щодо визначення концентрації ААТ (12–35 мм або 90–130 мг/дл) [4, 5, 7].

Повсюдно використовуваним методом ідентифікації варіантів ААТ є техніка IEF, яка дає можливість визначити фенотип даного циркулюючого білка. Цей метод вважається “золотим стандартом” у діагностиці ААТН. Невеликі зміни постійної електролітичної дисоціації інгібітора дозволяють диференціювати варіанти шля-

хом електрофорезу ААТ у поліакриламідному гелі в градієнті рН 4,2–4,9. IEF ідентифікує майже всі варіанти ААТ, за винятком варіантів типу null. Проте, крім цих переваг, метод є технічно досить складним і дуже трудомістким. З огляду на складну мікрогетерогенність, що виникає з глікозиляції та значного числа варіантів ААТ, вона вимагає великого досвіду і вміння інтерпретації результатів. Ще однією особливістю проведення фенотипування є те, що воно не розпізнає варіантів ААТ, що не піддаються експресії. Існують також рідкісні різновиди інгібітора серинових протеаз з ідентичною або незначно різним значенням ізоелектричної точки [7, 8, 13].

Існує багато технік генотипування, які були розроблені з метою розпізнання дефіциту ААТ. Більшість з цих методів полягає у безпосередній ідентифікації змін в гені ААТ (мутації в locus PI), відповідальної за виникнення дефіциту, і дає можливість діагностувати мутації майже з 100 % достовірністю. У рутинній молекулярній діагностиці ААТН простежується присутність двох найчастіше розповсюджених мутацій – Z і S [4, 8, 15].

Більшість методів ідентифікації мутації опирається на результат полімеразної ланцюгової реакції відповідної ділянки ДНК (PCR, polymerase chain reaction). Основним матеріалом, який беруть у пацієнта з метою виконання генетичного аналізу, є ДНК, ізольована з лейкоцитів периферичної крові, або з клітин іншої тканини (епітеліальні клітини слизової оболонки ротової порожнини), а також зразок крові на бібулі [11, 13, 18].

Аналіз послідовності ДНК дозволяє виявити наявність нуклеотидних мутацій, тобто визначити генетичні варіанти в досліджуваному фрагменті ДНК. Це дорогий і трудомісткий метод, що вимагає дублювання технікою PCR 7 екзонів гена ААТ і, власне, проведення їх секвенціювання. Цю техніку не застосовують щоденно в діагностиці дефіциту ААТ, а лише у випадках підозри рідкісних або нових варіантів ААТ (нетиповий зразок IEF, низька концентрація ААТ при нестачі мутації Z або S тощо) [8, 27, 29].

У підсумку щодо діагностики ААТН слід зауважити, що підтвердження в досліджуваній особі концентрації ААТ нижче 130 мг/дл вимагає проведення подальших якісних досліджень. На даний час “золотим стандартом” і підставою для проведення верифікації клінічного діагнозу залишається фенотипування ААТ методом IEF. Включення генотипування в алгоритм діагностичного дослідження значно полегшує і пришвидшує діагноз, оскільки дає можливість правильно визначити генотип в майже 96 % хворих із дефіцитом ААТ. Однак варто підкреслити, що в разі рідкісних мутацій необхідне виконання додаткового аналізу фенотипу секвенціювання гена ААТ (рис. 3) [8].

Досягнення в галузі генетичних ресурсів, такі, як проект генома людини і розвиток технологій сканування генома, роблять подальші дослідження генів, які можуть модифікувати клінічний фенотип ААТН більш практично цінними.

Так, як групи пацієнтів із верифікованим лабораторним діагнозом потрапляють ті особи, у кого є яскрава клінічна картина захворювання, то скринінгове дослідження на генотипи PI повинно носити більш масштабний характер, з метою запобігання розвитку захворювання і раннього застосування терапії.

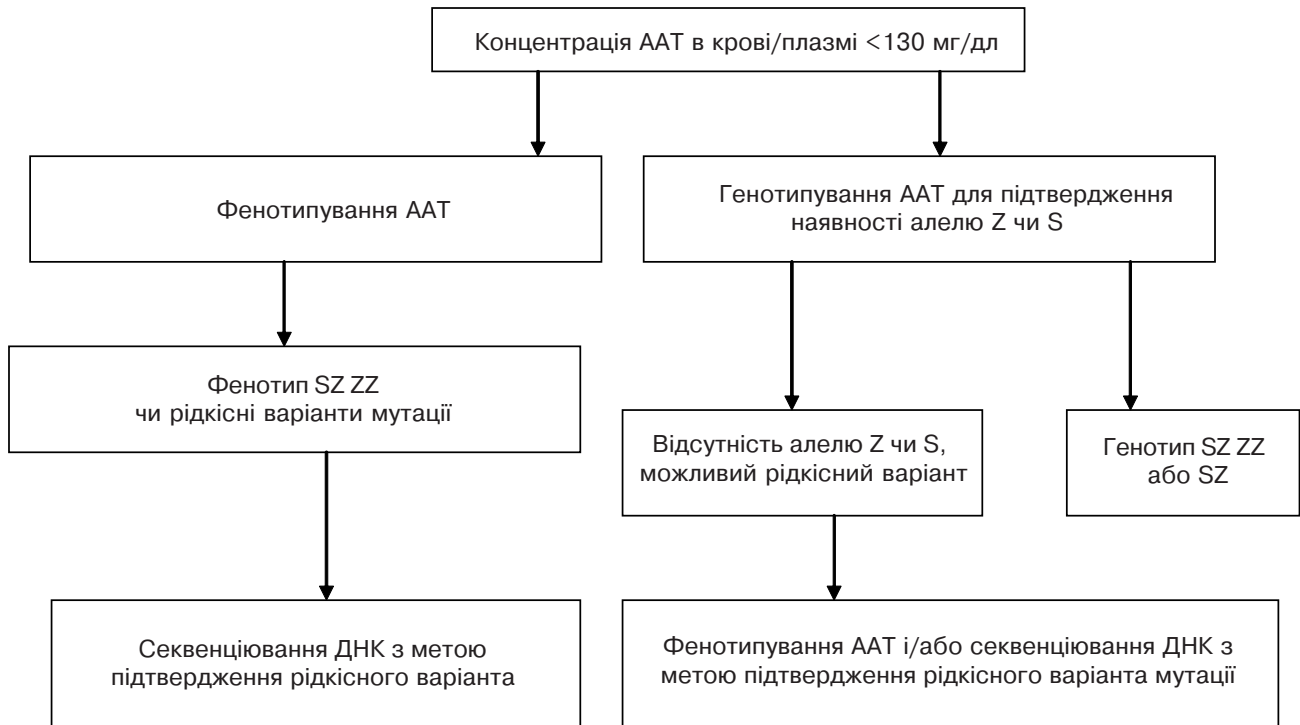


Рис. 3. Схема діагностичного дослідження при підозрі ААТН [8].

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Колесникова Е. В. Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность : современный взгляд на проблему // Сучасна гастроентерологія. – 2008 – № 2 (40). – 93 с.
- Про затвердження стандартизації медичної допомоги при ХОЗЛ : наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013.
- Aboussouan L. S. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency: a review. *Respir* / L. S. Aboussouan, J. K. Stoller // *Med.* – 2009. – Vol. 103. – P. 335–341.
- ATS/ERS Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. Vol. 168. –P. 818–900.
- Bals R. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. *Patophysiology, Diagnosis and Treatment* / R. Bals, T. Kohnlein // Thieme, Stuttgart, 2009.
- Estimated numbers and prevalence of Pi\*S and Pi\*Z alleles of  $\alpha$ -1-antitrypsin deficiency in European countries / I. Blanco, F. J. de Serres, E. Fernandez-Bustillo [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 77–84.
- Brode S. K. Alpha-1 antitrypsin deficiency: a commonly overlooked cause of lung disease / S. K. Brode, S. C. Ling, K. R. Chapman // *CMAJ.* – 2012. – Vol. 184(12). – P. 1365-1371.
- Diagnosis and treatment of patients with alpha-1 antitrypsin (alpha-1 AT) deficiency / J. Chorostowska-Wynimko, E. Nizankowska-Mogilnicka; A. Bakula [et al.] // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2010. – Vol. 78(5). – P. 348-355.
- Davies M. J. The molecular aetiology of the serpinopathies / M. J. Davies, D. A. Lomas // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2008. – Vol. 40(6-7). – P. 1273–1286.
- Serres de F. J. Prevalence of a1-antitrypsin deficiency alleles Pi\*S and Pi\*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes Pi\*MS, Pi\*MZ, Pi\*SS, Pi\*SZ, and Pi\*ZZ: a comprehensive review / F. J. de Serres, I. Blanco // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2012. – Vol. 6(5). – P. 277–295.
- Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk / D. L. DeMeo, E. K. Silverman // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59(3). – P. 259–264.
- Huntington J. A. Structure of a serpin-protease complex shows inhibition by deformation / J. A. Huntington, R. J. Read, R. W. Carrell // *Nature.* – 2000. – Vol 407(6806). – P. 923–926.
- Recent advances in 6-1-antitrypsin deficiency-related lung disease / Brebner A. Judith, Stockley A. Robert // *Expert. Rev. Respir. Med.* – 2013. – Vol. 7(3). – P. 213–229.
- The prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency in a representative population sample from Poland. / M. P. Kaczor, M. Sanak, M. Libura-Twardowska, A. Szczeklik // *Respir. Med.* – 2007. – Vol. 101. – P. 2520–2525.
- Kohnlein T. Alpha1-antitrypsin deficiency / T. Kohnlein, K. Rifai // *Internist (Berl).* – 2010. – Vol. 51, Suppl 1 – P. 269–276.
- Kohnlein T. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency – Clinical Aspects and Management / T. Kohnlein, T. Welte // *Uni-Med, Bremea, 2007.*
- Laurell C. B. The electrophoretic 6-1-globulin pattern of serum in 6-1-antitrypsin deficiency / C. B. Laurell, S. Eriksson // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1963. – Vol. 15. – P. 132–140.
- Alpha-1 antitrypsin deficiency targeting testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline / D. D. Marciniuk, P. Hernandez, M. Balter [et al.] // *Can. Respir. J.* – 2012. – Vol. 19. – P. 109–116.
- Miravittles M. Laboratory testing of individuals with severe a-1-antitrypsin deficiency in three European centres / M. Miravittles, C. Herr, I. Ferrarotti // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 35. – P. 960–968.
- A review of alpha-1 antitrypsin deficiency / J. Ranes, J. K. Stoller // *Semin. Respir. Crit. Care. Med.* – 2005. – Vol. 26(2). – P. 154–166.
- Rare 6-1-antitrypsin variants: are they really so rare? / F. Rodriguez-Frias, M. Miravittles, R. Vidal [et al.] // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2012. – Vol. 6(2). – P. 79–85.
- Serapinas D. Sensitivity of alpha-1 antitrypsin level for inherited deficiency detection in COPD patients/ D. Serapinas, R. Sakalauskas // *Pneumologia.* – 2012. – Vol. 61(1). – P. 34–36.
- Diagnosis of 6-1-antitrypsin deficiency: an algorithm of quantitation, geno-typing, and phenotyping / M. R. Snyder, J. A. Katzmann, M. L. Butz [et al.] // *Clin. Chem.*– 2006. – Vol. 12. – P. 2236–2242.

24. Therapeutic efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry / R. A. Stockley, D. G. Parr, E. Piitulainen [et al.] // *Respir. Res.* – 2010. – Vol. 11. – P. 136.
25. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with  $\alpha_1$  antitrypsin deficiency / J. K. Stoller, G. L. Snider, M. L. Brantly [et al.] // *Pneumologie.* – 2005. – Vol. 59. – P. 36–68.
26. Struniawski R. Diagnostyka molekularna niedoboru alfa-1 antytrypsyny w praktyce klinicznej. / R. Struniawski, A. Szpechcinski, J. Chorostowska-Wynimko // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2008. – Vol. 76. – P. 253–264.
27. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ) / H. A. Tanash, P. M. Nilsson, J-A. Nilsson [et al.] // *Respir. Res.* – 2010. – Vol. 11. – P. 44.
28. Whisstock J. C. Molecular gymnastics: serpin structure, folding and misfolding / J. C. Whisstock, S. P. Bottomley // *Curr. Opin. Struct. Biol.* – 2006. – Vol. 16(6). – P. 761–768.
29. Wood A. M. Alpha one antitrypsin deficiency: from gene to treatment / A. M. Wood, R. A. Stockley // *Respiration.* – 2007. – Vol. 74(5). – P. 481–492.
30. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2010. Available: [www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf) (accessed 2012 June 13).

Отримано 05.08.14

## ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616.31+616.311.2:615.834

©Ю. Б. Боднарук, М. М. Рожко

ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”

## ІНДЕКСНА ОЦІНКА ГІГІЄНИЧНОГО СТАНУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ДИТЯЧИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНИЙ ПАРАЛІЧ

ІНДЕКСНА ОЦІНКА ГІГІЄНИЧНОГО СТАНУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ДИТЯЧИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНИЙ ПАРАЛІЧ – У роботі представлено результати обстеження 108 дітей віком 12–17 років, хворих на дитячий церебральний параліч, та 83 їх однолітків без супутньої соматичної патології. Виявлено тенденцію до зростання показників гігієнічного індексу Гріна–Вермільйона у дітей із дитячим церебральним паралічем стосовно даних осіб групи порівняння залежно від віку та ступеня тяжкості хронічного катарального гінгівіту (ХКГ).

ИНДЕКСНАЯ ОЦЕНКА ГИГИЕНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ – В работе представлены результаты обследования 108 детей в возрасте 12–17 лет, больных детским церебральным параличом, и 83 их одноклассников без сопутствующей соматической патологии. Виявлена тенденція к росту показателей гигиенического индекса Грина–Вермиллиона у детей с ДЦП относительно соответствующих данных группы сравнения в зависимости от возраста и степени тяжести хронического катарального гингивита (ХКГ).

INDEX ESTIMATION OF HYGIENIC CONDITION OF ORAL HEALTH OF CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY – The work presents the results of a survey of 108 children aged 12–17 years with cerebral palsy and 83 of their peers without concomitant somatic pathology. The tendency to increased indicators hygienic index Green–Vermilion in children with cerebral palsy relative to appropriate comparison data, depending on the age and severity chronic catarrhal gingivitis was revealed in this study.

**Ключові слова:** гігієна ротової порожнини, гігієнічний індекс, дитячий церебральний параліч, діти.

**Ключевые слова:** гигиена полости рта, гигиенический индекс, детский церебральный паралич, дети.

**Key words:** oral hygiene, hygiene index, cerebral palsy, children.

**ВСТУП** Захворювання пародонта є однією з актуальних проблем дитячої стоматології. В Україні розповсюдження захворювань пародонта складає 60–90 %, що свідчить про необхідність пошуку нових підходів до лікування цієї патології [2, 3]. Одним із факторів, що зумовлює частоту та інтенсивність, перебіг захворювань пародонта у дітей, є загальносоматична патологія [4–6].

Дитячий церебральний параліч (ДЦП) є одним із найрозповсюдженіших захворювань центральної нервової системи, що викликає порушення у опорно-руховому апараті та пошкоджує розмовну та психічні сфери і представляє групу ризику відносно захворювань пародонта. Згідно з літературними даними, розповсюдження захворювань пародонта у даного контингенту хворих дуже високе, так як при уроджених вадах розвитку ЦНС щелепно-лицева ділянка не залишається ізольованою від вторинних змін у морфологічній побудові кісток, твердих тканин зубів, пародонта, жувальної та лицеві мускулатури [4, 6–8].

Гігієнічний стан ротової порожнини є одним із важливих факторів та пусковим механізмом у розвитку запалення в тканинах пародонта, що особливо актуально для дитячого віку [2, 7]. Відомо, що систематичне застосування гігієнічних середників у дітей із хронічним катаральним гінгівітом (ХКГ) забезпечує певний профілактичний ефект. Однак рекомендації у дитячому віці зазвичай зводяться до використання зубних щіток та різноманітних зубних паст і при цьому не завжди враховується наявність загального соматичного захворювання [3, 5]. Такий підхід не може гарантувати позитивний результат – досягнення адекватного гігієнічного стану органів ротової порожнини та усунення ознак запалення у тканинах пародонта, особливо в дітей із хронічним катаральним гінгівітом, які страждають від ДЦП [5, 7]. Тому вимоги до гігієни ротової порожнини у даного контингенту в аспекті як лікування, так і профілактики повинні базуватись на обґрунтованих підходах до бачення цієї проблеми, тобто не тільки з урахуванням віку дитини, але і схильністю до утворення у неї зубного нальоту при порушеному неврологічному статусі [6, 8].

Метою даного дослідження було вивчення гігієнічного стану ротової порожнини у дітей із хронічним катаральним гінгівітом на фоні ДЦП.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** У процесі дослідження було оглянуто 108 дітей, хворих на ДЦП, з хронічним катаральним гінгівітом (основна група) та 83 дитини без супутніх соматичних захворювань з ХКГ (група порівняння). Дослідження проводили у 2-х вікових групах: 12–14 років та 15–17 років. Гігієнічний стан ротової порожнини з'ясували за індексом Гріна–Вермільйона (ОHI-S) [1, 2]. Отримані дані порівнювали з результатами дослідження 30 практично здорових дітей з інтактними зубами та пародонтом (контрольна група). Результати досліджень оброблено статистично з використанням програмного забезпечення Statistica 7.0 (StaSoft Inc.).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Опитування дітей та їх батьків показало, що в обстежених дітей поінформованість щодо навичок гігієнічного догляду за ротовою порожниною є недостатньою. Адекватні гігієнічні навички мали тільки 53 дитини (23,98 %). За результатами опитування та перевірки практичних дій, 72 дитини (32,58 %) чистили зуби нерегулярно і не могли пояснити необхідність цієї процедури. Взагалі не чистили зуби 96 дітей (43,44 %), причому 54 особи з цієї підгрупи входили до складу основної групи (хворі на ДЦП), у них були відсутні елементарні навички та знання з гігієнічного догляду за ротовою порожниною.

Регулярний гігієнічний догляд за ротовою порожниною здійснювали (9,25±2,79) % дітей основної групи, що було у 5,6 та у 6,0 рази менше стосовно даних

у дітей порівняльної ((51,80±5,48) %,  $p < 0,01$ ) та контрольної ((56,56±9,04) %) груп,  $p < 0,01$ ) відповідно. Разом з тим, регулярний догляд за ротовою порожниною здійснювала однакова кількість опитаних ( $p_1 > 0,05$ ) порівняльної та контрольної груп. Нерегулярний догляд за ротовою порожниною визнавали (40,47±4,72) % респондентів основної групи, що було у 1,2 раза більше стосовно відповідних значень у дітей порівняльної (33,73±5,18) % та контрольної (33,33±8,60) %, ( $p, p_1 > 0,05$ ) груп. Нерегулярний догляд за ротовою порожниною виконувала однакова кількість опитуваних порівняльної та контрольної груп ( $p > 0,05$ ).

Відсутність гігієнічного догляду за ротовою порожниною визнавали 54 дитини (50,0±4,81) % основної групи проти 12 дітей (14,45±3,85) % порівняльної та 3 дітей (10,0±3,29) % контрольної груп, що було у 3,4 та 5,0 рази менше стосовно даних у осіб основної групи ( $p, p_1 < 0,01$ ). У контрольній групі відсутність догляду за ротовою порожниною визначали у 1,4 раза менше, ніж в опитаних групи порівняння ( $p_1 > 0,05$ ) (рис. 1).

Оцінка стану гігієни ротової порожнини за індексом Гріна-Вермільйона (ОHI-S) у дітей груп дослідження показала, що у діапазоні доброго показника індексу (0–0,6) заходилося (8,33±2,66) % оглянутих основної групи, що було в 5,6 раза менше стосовно відповідних даних у дітей порівняльної та контрольної груп ((46,99±5,47) % та (46,77±9,10) %, ( $p, p_1 < 0,01$ )). У межах добрих значень індексу ОHI-S знаходилась статистично однакова кількість оглянутих порівняльної та контрольної груп ( $p_1 > 0,05$ ). Задовільний догляд за ротовою порожниною об'єктивізувався у (20,37±

3,87) % осіб основної групи, що було в 1,2 раза менше стосовно порівнюваних значень ((25,30±4,77) %,  $p > 0,05$ ) та у 1,6 раза менше, ніж у оглянутих контрольної групи ((33,33±8,61) %,  $p_1 > 0,05$ ).

Незадовільний стан гігієни ротової порожнини констатували у (27,77±4,31) % оглянутих основної групи, що було у 1,5 раза більше стосовно значень у групі порівняння ((18,07±4,22) %,  $p_1 > 0,05$ ) та у 2,08 раза перевищувало аналогічні дані в групі контролю ((13,33±6,20) %,  $p_1 < 0,05$ ). Дітей із незадовільними даними за індексом ОHI-S у групі порівняння було в 1,4 раза більше, ніж у групі контролю ( $p_1 > 0,05$ ).

В оглянутих основної групи у (43,52±4,77) % випадків визначали поганий гігієнічний стан ротової порожнини за індексом ОHI-S, що, у свою чергу, було у 4,5 та у 6,5 рази більше стосовно значень порівняльної ((9,63±3,23) %,  $p < 0,01$ ) та контрольної ((6,67±4,55) %,  $p_1 < 0,01$ ) груп відповідно. Дітей із поганим гігієнічним станом ротової порожнини у порівняльній групі було в 1,4 раза більше, ніж у групі контролю ( $p_1 > 0,05$ ) (рис. 2).

Структура індексу ОHI-S у дітей груп дослідження виглядала таким чином: у дітей основної групи ОHI-DI дорівнював 1,74±0,18, тоді як у осіб порівняльної та контрольної груп аналогічні показники відповідали значенням (1,18±0,19) та (0,95±0,11), що було у 1,5 та в 1,8 раза менше відповідно, стосовно даних основної групи ( $p < 0,05$ ;  $p_1 < 0,01$ ). Показник параметра індексу ОHI-CI у дітей основної групи складав 1,25±0,12, що було у 2,3 раза більше стосовно даних порівняльної групи ((0,54±0,12),  $p < 0,01$ ) та у 5,9 раза перевищувало

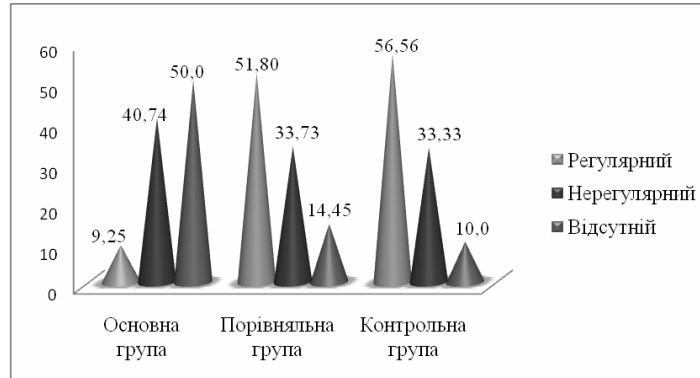


Рис. 1. Регулярність догляду за ротовою порожниною у дітей груп дослідження.



Рис. 2. Стан гігієни ротової порожнини у групах дослідження за індексом ОHI-S.



аналогічні дані у групі контролю ( $0,21 \pm 0,09$ ),  $p < 0,01$ ). Слід зазначити, що в осіб порівняльної групи визначали превалювання значень, за параметром OHI-DI, у 2,5 раза та OHI-CI – у 1,5 раза стосовно відповідних значень у дітей групи контролю ( $p_1 > 0,01$ ) (табл. 1).

Аналіз показників індексу Гріна–Вермільйона у дітей груп дослідження, залежно від віку, показав, що в осіб основної групи у віці 12–14 років OHI-S складав  $2,76 \pm 0,12$ , що було у 2,2 раза більше стосовно даних групи порівняння ( $1,24 \pm 0,17$ ,  $p < 0,01$ ) та у 3,7 раза вище, стосовно відповідних значень у групі контролю ( $0,74 \pm 0,02$ ,  $p_1 < 0,01$ ). В осіб порівняльної групи значення OHI-S було у 1,7 раза більше стосовно аналогічних значень у групі контролю ( $p < 0,05$ ).

У підлітків 15–17 років індекс OHI-S дорівнював  $3,21 \pm 0,18$ , що було у 1,5 та у 2,03 раза більше стосовно відповідних значень у підлітків порівняльної ( $2,20 \pm 0,10$ ,  $p < 0,01$ ) та контрольної груп ( $1,58 \pm 0,18$ ,  $p_1 < 0,01$ ) відповідно. В осіб порівняльної групи у даному віковому інтервалі значення OHI-S було в 1,5 раза вище стосовно відповідних значень у групі контролю ( $p_1 > 0,05$ ).

У середньому в дітей із ХКГ на фоні ДЦП гігієнічний індекс OHI-S складав  $2,99 \pm 0,30$ , що було у 1,7 раза вище стосовно даних дітей із ХКГ, без супутніх сома-

тичних захворювань ( $1,72 \pm 0,27$ ,  $p < 0,05$ ), та у 2,6 раза більше порівняно з показниками в осіб групи контролю ( $1,16 \pm 0,20$ ,  $p_1 < 0,01$ ). В оглянутих порівняльної групи значення OHI-S були у 1,5 раза більше стосовно відповідних даних у групі контролю ( $p_1 > 0,05$ ) (рис. 3).

В дітей основної групи, у віці 12–14 років (табл. 2) при гінгівіті легкого ступеня індекс OHI-S дорівнював  $2,06 \pm 0,11$ , що було в 3,0 раза більше, стосовно даних у їх однолітків у групі порівняння ( $0,68 \pm 0,12$ ,  $p < 0,01$ ). При гінгівіті середнього ступеня у даному віковому інтервалі в осіб основної групи індекс OHI-S складав  $2,88 \pm 0,12$ , що було у 1,6 раза більше стосовно даних їх однолітків у групі порівняння ( $1,80 \pm 0,11$ ,  $p < 0,01$ ). При тяжкому ступені ХКГ у дітей основної групи індекс OHI-S дорівнював  $3,36 \pm 0,15$ .

У підлітків 15–17 років основної групи при легкому ступені гінгівіту індекс OHI-S складав  $2,81 \pm 0,12$ , що було у 2,3 раза більше стосовно відповідного значення в підлітків групи порівняння ( $1,20 \pm 0,11$ ,  $p < 0,01$ ). При середньому ступені ХКГ у даній віковій категорії в осіб основної групи індекс OHI-S складав  $3,21 \pm 0,11$ , що було у 1,25 раза більше стосовно відповідних значень у групі порівняння –  $2,56 \pm 0,12$ . При тяжкому ступені хронічного катарального гінгівіту у підлітків основної групи значення індексу OHI-S перевищува-

Таблиця 1. Структура індексу Гріна–Вермільйона у дітей груп дослідження

Індекс OHI-S	Основна група (n=108)	Порівняльна група (n=83)	Контрольна група (n=30)
Debris-індекс (зубний наліт)	$1,74 \pm 0,18$ $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,01$	$1,18 \pm 0,19$ $p_1 > 0,05$	$0,95 \pm 0,11$
Calculus-індекс (зубний камінь)	$1,25 \pm 0,12$ $p < 0,01$ ; $p_1 < 0,01$	$0,54 \pm 0,12$ $p_1 < 0,05$	$0,21 \pm 0,09$
Разом	$2,99 \pm 0,30$ $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,01$	$1,72 \pm 0,31$ $p_1 > 0,05$	$1,16 \pm 0,20$

Примітки: 1) p – достовірна різниця значень стосовно даних порівняльної групи;  
2)  $p_1$  – достовірна різниця значень стосовно даних контрольної групи.

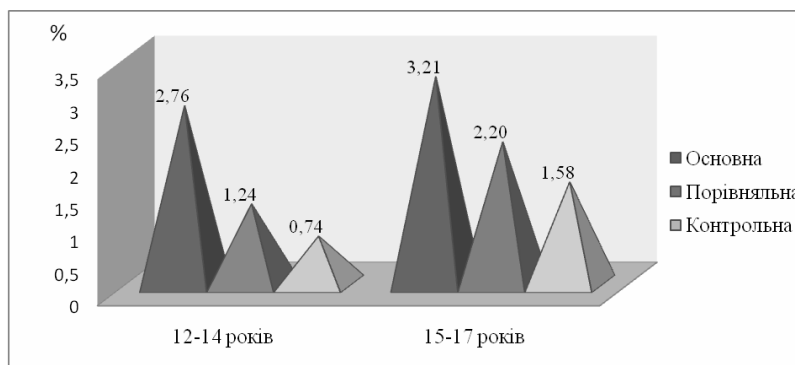


Рис. 3. Динаміка індексу OHI-S у дітей груп дослідження залежно від віку.

Таблиця 2. Показники індексу OHI-S у групах дослідження залежно від віку та ступеня тяжкості ХКГ

Ступінь тяжкості ХКГ	Основна група		Порівняльна група	
	12–14 років OHI-S, %	15–17 років OHI-S, %	12–14 років OHI-S, %	15–17 років OHI-S, %
Легкий ступінь	$2,06 \pm 0,11$ p	$2,81 \pm 0,12$ p	$0,68 \pm 0,12$	$1,20 \pm 0,11$
Середній ступінь	$2,88 \pm 0,12$ p	$3,21 \pm 0,11$ p	$1,80 \pm 0,11$	$2,56 \pm 0,12$
Тяжкий ступінь	$3,36 \pm 0,15$ p	$3,63 \pm 0,12$ p	–	$2,87 \pm 0,12$

Примітка.  $p < 0,01$  – достовірна різниця значень стосовно даних порівняльної групи.

ли аналогічні порівняно у 1,2 раза ( $3,63 \pm 0,12$  проти  $2,87 \pm 0,12$  відповідно,  $p < 0,01$ ).

У середньому в дітей основної групи при легкому ступені ХКГ індекс ОНІ-S зі значенням  $2,43 \pm 0,11$  був у 2,5 раза більше стосовно відповідних значень у групі порівняння ( $0,94 \pm 0,11$ ,  $p < 0,01$ ). При гінгівіті середнього ступеня в оглянутих основної групи індекс ОНІ-S був у 1,4 раза вище стосовно порівнюваних даних ( $3,04 \pm 0,11$  проти  $2,18 \pm 0,11$ ,  $p < 0,01$ ). При тяжкому ступені ХКГ у пацієнтів основної групи превалювання індексу ОНІ-S було у 1,2 раза більше стосовно значень порівняльної групи ( $3,49 \pm 0,14$  проти  $2,87 \pm 0,12$ ,  $p < 0,01$ ).

**ВИСНОВКИ** Проведене дослідження показало, що вихідний рівень гігієни ротової порожнини у дітей із ДЦП відповідає незадовільному та поганому у всіх вікових групах. З поглибленням запальних процесів у тканинах пародонта значення гігієнічного індексу ОНІ-S збільшувались в обох групах дослідження, однак у дітей із ДЦП цей процес носив більш виражений характер. Дані тенденції можливо пояснити не тільки недостатньою гігієною ротової порожнини, але і наявністю у дітей із ДЦП м'язових атрофій (рук), або інтелектуального недорозвинення.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоклицкая Г. Ф. Клинические методы обследования больных с заболеваниями тканей пародонта / Г. Ф. Белоклицкая // Дентальные технологии. – 2003. – № 5(13). – С. 15–18.
2. Вишняк Г. Н. Генерализованные заболевания пародонта (пародонтоз, пародонтит) / Г. Н. Вишняк. – К., 1999. – 216 с.
3. Виноградова Т. Ф. Заболевания пародонта и слизистой оболочки полости рта у детей / Т. Ф. Виноградова, О. П. Максимова, Э. М. Мельниченко. – М. : Медицина, 1983. – 208 с.
4. Каладзе Н. Н. Факторы риска нарушения структурно-функционального состояния костной ткани у детей, больных детским церебральным параличом / Н. Н. Каладзе, А. В. Чумак // Таврический медико-биологический вестник. – 2006. – Т. 9, № 2. – С. 53–61.
5. Аболмасов Н. Н. Профилактика и лечение заболеваний пародонта – необходим системный подход / Н. Н. Аболмасов, В. Р. Шашмурина, И. А. Адаева // Российский стоматологический журнал. – 2002. – № 1. – С. 41–42.
6. Лобода В. Ф. Роль перинатальных факторов у возникновении поражений нервной системы у новорожденных / В. Ф. Лобода, Г. А. Павлишин, М. Н. Свірська // Український вісник психоневрології. – 1995. – Т. 3, вип. 317. – С. 106–107.
7. Состояние полости рта у детей с пороками ЦНС и опорно-двигательного аппарата врожденного и наследственного характера (ДЦП, спинномозговими грыжами, миопатиями) / В. В. Корчагина, С. В. Дьякова, Е. Т. Лильина // Стоматология. – 1996. – № 6. – С. 39–44.
8. Ткаченко С. К. Вплив перинатальної патології на розвиток плода та новонародженого : в. кн. Медицина дитинства / С. К. Ткаченко. – К. : Здоров'я, 1997. – Т. 1. – С. 190–195.

Отримано 21.08.14

## ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ПРОБІОТИКА “ДУОПІК” ПРИ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЯХ

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ПРОБІОТИКА “ДУОПІК” ПРИ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЯХ – На підставі обстеження 79 хворих на гострі кишкові інфекції встановлено, що комплексне застосування комбінованого пробіотика “Дуопік” на фоні традиційної терапії (навіть із застосування пероральних фторхінолонів II покоління) дозволяє суттєво покращити результати лікування, порівняно з пацієнтами, які не отримували пробіотиків: швидше зникають клінічні прояви хвороби, макроскопічні ознаки запалення слизової оболонки прямої кишки, біохімічні маркери запалення кишечника (рівень i-FABP у сироватці крові та вміст лізоциму у випорожненнях), нормалізуються кількісний та видовий склад кишкової мікрофлори, а також імунологічні показники.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРОБИОТИКА “ДУОПИК” ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ – На основании обследования 79 больных острыми кишечными инфекциями установлено, что комплексное применение комбинированного пробиотика “Дуопик” на фоне традиционной терапии (даже с применением пероральных фторхинолонов II поколения) позволяет существенно улучшить результаты лечения, в сравнении с пациентами, не получавшими пробиотиков: быстрее исчезают клинические проявления болезни, макроскопические признаки воспаления слизистой оболочки прямой кишки, биохимические маркеры воспаления кишечника (уровень i-FABP в сыворотке крови и содержание лизоцима в испражнениях), нормализуются количественный и видовой состав кишечной микрофлоры, а также иммунологические показатели.

APPLICATION EXPERIENCE OF THE NEW COMBINED PROBIOTIC “DUOPIK” IN PATIENTS WITH ACUTE INTESTINAL INFECTIONS – On the basis of inspection of 79 patients are set acute intestinal infections, that complex application of the combined probiotic “Duopik” on a background traditional therapy (even with the use of peroral fluorquinolones of II generation) allows substantially to improve the results of treatment by comparison to patients, not getting probiotics: the clinical displays of illness, macroscopic signs of inflammation of mucous membrane of rectum, biochemical markers of inflammation of bowels (level of i-FABP in the serum of blood and maintenance of lysocime in defecating), disappear quicker, normalized quantitative and specific composition of intestinal microflora, and also immunological indexes.

**Ключові слова:** кишкові інфекції, дисбактеріоз кишечника, дуопік, лікування.

**Ключевые слова:** кишечные инфекции, дисбактериоз кишечника, дуопик, лечение.

**Key words:** intestinal infections, dysbacteriosis of bowels, duopik, treatment.

**ВСТУП** В останні роки в Україні захворюваність гострими кишковими інфекціями (ГКІ) не відзначається стабільністю. Інтенсивний показник відповідної захворюваності коливався від 104,65 на 100 тис. населення у 2009 р. до 160,93 у 2013 р. Однак необхідно врахувати, що фактичний рівень захворюваності значно перевищує офіційний. До того ж у південних і східних областях, промислово розвинутих, з високим рівнем забруднення довкілля і чисельним переважанням у демографічній структурі міського населення, хворих набагато більше, ніж у середньому по Україні. Досі реєструються як поодинокі випадки, так і спалахи з

ураженням сотень осіб. Рівень бактеріологічного підтвердження хвороби становить лише 50–60 % [1].

Зміни, яких зазнало суспільство в останні роки, суттєво вплинули на епідемічний процес і ріст захворюваності на ГКІ. Соціальні фактори, що створюють передумови для активізації і розвитку епідемічного процесу, відіграли при цьому одну з головних ролей. Суттєву роль відіграють фактори гіперурбанізації: забруднення води, ґрунтів; висока густота населення, від чого зазнає збитків фізіологічний, психологічний і соціальний комфорт міських популяцій. Проведене соціологічне дослідження показало, що тільки 7 % хворих на ГКІ мали вищу освіту, 39,5 % не здобули й середньої освіти. 33,6 % обстежених склали пенсіонери. Серед осіб працездатного віку 2/3 не мали постійної роботи, а серед постійно працюючих переважали особи, зайняті некваліфікованою працею (46,7 %) [2]. Отже, доведено переважаання серед хворих у сучасних умовах соціально незахищених осіб. Соціальне неблагополуччя цієї частини населення проявлялось не тільки в низькому матеріальному рівні, але й у значних психологічних особливостях, що стали наслідком психоемоційного стресу [3].

Не менш важливими обтяжливими факторами є тяжкий преморбідний фон (алкоголізм, неправильне харчування, імунодефіцит), а також діагностичні помилки, пізні звертання хворих за медичною допомогою, недостатня забезпеченість лікарень.

Врахуймо, що найближчим часом у нашій країні не можна буде очікувати кардинального поліпшення соціально-економічного та екологічного стану. На особливу увагу заслуговують спалахи, спричинені поліантибіотикорезистентними ентеробактеріями. У цьому аспекті слід враховувати потенційну небезпеку ГКІ як внутрішньолікарняної інфекції для осіб усіх вікових груп при значних порушеннях реактивності організму, можливість групових захворювань при споживанні забруднених харчових продуктів, питної води або у зв'язку з реалізацією контактної шляху передачі в закритих колективах.

Крім цього, у сучасних соціально-економічних умовах діє повний набір причин, що викликають гострі й хронічні дисбіози: екологічне неблагополуччя, зростання стресових впливів, масове безконтрольне використання антибіотиків і хіміотерапевтичних препаратів, підвищений радіаційний фон і неповноцінне харчування. Широке розповсюдження дисбактеріозів є одним з найважливіших факторів, що зумовлюють підвищення частоти й тяжкості гострих і хронічних захворювань [4].

Відомо, що у гострому періоді ГКІ зміни кишкової мікрофлори виникають у 50–95 % випадків і зберігаються в 75 % реконвалесцентів. Згідно з сучасними уявленнями, дисбіоценоз кишків є одним з важливих компонентів патогенезу кишкових інфекцій, а тривале його утримання в реконвалесценції сприяє зат-

римці репаративних процесів у кишечнику, зтяжню-му перебігу хвороби, формуванню хронічних процесів. Є численні повідомлення про те, що пригнічення нормальної мікрофлори кишечника і зростання кількості патогенних мікроорганізмів призводять до підвищення активності у випорожненнях ряду кишкових ферментів, активації автоімунних зсувів у хворих на ГКІ. Інтерес до цих досліджень полягає ще в тому, що етіотропні середники, які застосовують для лікування, поглиблюють дисбактеріоз кишечника. Утворені при дисбактеріозі мікробні асоціації часто відзначаються високою токсигенністю [5, 6].

Таким чином, наведені дані літературних джерел свідчать про те, що жоден з існуючих методів етіотропного лікування не може бути застосований без критичної оцінки.

Відтак патогенетично обґрунтованим є застосування біологічних препаратів із живих культур представників нормальної мікрофлори кишечника людини і/чи бацил, що мають вибірково антагоністичну активність стосовно патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Вони є висушеними живими культурами виробничих штамів, ретельно вивчених і відібраних за сукупністю корисних біологічних властивостей бактерій, що входять до складу пробіотиків.

На сьогодні вже не підлягає сумніву, що усі ГКІ порушують баланс кишкової мікрофлори. Необхідно відзначити, що й самі вони радше виникають на фоні недостатньої захищеності глікокаліксу нормофлорою. Однак досі у більшості випадків кишкових інфекцій, особливо в умовах спалахів і при тяжкому ступені, широко застосовують препарати, що впливають на мікробіоценоз кишечника дуже негативно [7]. Тому розробка ефективних схем лікування хворих на ГКІ, спрямованих на максимально щадний вплив на кишковий біоценоз, є актуальним завданням сьогодення [8]. До того ж зовсім не з'ясовані "мікробіологічні висліди" перенесених ГКІ, що диктує необхідність поглибленого вивчення особливостей відновлення нормобіоценозу в період реконвалесценції та можливо-го активного втручання у цей процес.

Метою дослідження було вивчити ефективність дуопіку для ентерального використання у хворих на ГКІ, спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами (УПМ).

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Під спостереженням було 79 хворих із ентероколітною формою ГКІ середнього ступеня тяжкості, спричинені УПМ, віком 19–69 років.

В усіх обстежуваних осіб діагноз підтверджено бактеріологічно шляхом отримання копрокультури умовно-патогенних ентеробактерій у концентрації, що перевищує  $10^6$  в 1 г випорожнень, а також позитивною реакцією аглютинації з автоштамом.

Критеріями ефективності лікування були: терміни згасання основних клінічних проявів ГКІ, стан слизової оболонки товстої кишки за даними ректороманоскопії, тривалість повторного виділення УПМ, частота розвитку і глибина дисбіозу кишків, рівень лізоциму у випорожненнях та активність маркера пошкодження слизової оболонки товстої кишки – і-FABP, а також ряд імунологічних показників – кількість лізоциму сироватки крові, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), вміст імуноглобулінів класів А, М, G, рівень В-, D-, Т-лімфоцитів (Е-РУК) та їх субпопуляцій (хелперів, супресорів).

Наявність дисбіозу та його ступінь визначали на основі мікробіологічного дослідження випорожнень за допомогою загальноприйнятих методик [9].

З метою визначення протеїну кишечника, що зв'язує жирні кислоти (і-FABP – intestine-type fatty acid binding protein), досліджено 36 сироваток крові, отриманих в динаміці недуги від 22 хворих на гострі кишкові інфекції, спричинені УПМ (клебсіелою, протеєм, цитробактером). FABP є малими внутрішньоклітинними протеїнами з високим ступенем тканинної специфічності. Ішемічне пошкодження клітин гістологічно характеризується відсутністю або низьким рівнем FABP у місцях, де є значна кількість уражених клітин, та появою їх у крові. Відтак рівень FABP у сироватці крові свідчить про ступінь пошкодження тонкої кишки при ішемії, інфекційному запаленні тощо [10, 11].

Для встановлення активності запального процесу в кишечнику за допомогою ELISA-аналізу визначали кількість лізоциму у випорожненнях 38 хворих із ентероколітною формою ГКІ, спричинених УПМ.

З імунологічних показників у сироватці крові визначали: кількість лізоциму турбодиметричним способом з *Micrococcus lysodeicticus* за методом Х. Я. Гранта та співавт. [12], циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [13]; вміст імуноглобулінів класів А, М, G – біохімічним методом за Badin, Kongsselet у модифікації Е. Г. Лоренко і Н. П. Кравченко; Т- (розеткоутворювальні клітини з еритроцитами барана, або Е-РУК), В- (клітини з приєднанням комплексу зимозан-комплемент), D- (з приєднанням обох індикаторів) клітин методом комбінованого розеткоутворення за Mendes et al. (1974) у модифікації Т. І. Гришиної та І. С. Мюллера (1978), субпопуляцій теофілінмодульованих Е-РУК (хелперів, супресорів) – за S. Limatibul et al. (1978) [12].

19 пацієнтів отримували тільки традиційну терапію з використанням інтестопану чи антибіотиків групи фторхінолонів (офлоксацин чи ципрофлоксацин) та симптоматичних середників (група контролю), решта (досліджувана група) – таке ж лікування з додатковим включенням пробіотика "Дуопік" перорально по 1 пакету (1500 мг) 1 раз на добу, за 20–30 хв до споживання їжі (розводили вміст одного пакета в 50 мл теплої (не вище 37 °С) води до отримання суспензії).

Обидві групи хворих були сформовані методом випадкової ознаки. Відтак пацієнтів зіставили за статтю, віком, тяжкістю недуги, умовами довілля, термінами початку лікування від моменту захворювання.

Отримані результати досліджень були піддані статистичній обробці у програмі Statgraf і MS Excel 2000.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Зіставлення термінів зникнення загального нездужання, гарячки, болю в животі, проносу, спазмованої сигмоподібної кишки та патологічних домішок у калі показало тенденцію до вкорочення їх у хворих досліджуваної групи (комплексне використання дуопіку), порівняно з контролем (тільки загальноприйнята терапія без використання пробіотиків,  $p > 0,05$ ).

Важливо, що попри швидку позитивну динаміку інтоксикаційного і диспепсичного симптомів в обох групах реконвалесцентів репарація слизової оболонки термінального відділу товстої кишки відбувалася значно повільніше. Такий висновок дозволило зробити ректороманоскопічне обстеження.



Так, тільки у (18,8±9,8) % реконвалесцентів ГКІ контрольної групи через 7–10 діб ректороманоскопічна картина нормалізувалася. Натомість майже у кожного другого представника досліджуваної групи – (43,8±7,2) % – жодних макроскопічних ознак запалення слизової оболонки прямої кишки не було (p<0,05).

Кращими були результати комплексного лікування з включенням дуопіку і за таким критерієм: у (56,2±7,2) % таких людей у зазначений період виявили ознаки слабо вираженого катарального проктосигмоїдиту. Це було достовірно менше, ніж в контрольній групі осіб – (81,2±9,8) % (p<0,05). Проявів геморагічного, ерозивного чи виразкового запалення слизової оболонки кишки через 7–10 діб не спостерігали ні у кого.

Відомо, що на підставі тільки клінічних і копрологічних досліджень відносно нескладно відрізнити симптоми ентериту від коліту. Значно важче встановити змішану - ентероколітну клінічну форму хвороби.

Тому для більш аргументованого підтвердження запалення слизової оболонки тонкої кишки використали специфічний біохімічний маркер ентериту – i-FABP. Його визначали в період розпалу ГКІ (2–3 доба недуги) і під час ранньої реконвалесценції – при стиханні клінічних проявів (7–10 доба хвороби). Хронічної патології органів травлення у досліджуваних осіб не було.

Встановили, що в період розпалу захворювання у 100,0 % осіб з ГКІ, спричиненими УПМ, рівень i-FABP перевищував пороговий (20 нг/л, табл. 1). Медіана вмісту i-FABP у сироватці крові під час розпалу недуги становила 220,33 нг/л. Поряд з чіткими клінічними і копрологічними ознаками коліту це було вагомою підставою для діагностики ентероколітної форми ГКІ в усіх досліджуваних хворих.

Після традиційного лікування без використання пробіотиків (7–10 доба хвороби) рівень i-FABP у сироватці крові перевищував пороговий у (72,2±10,6) % реконвалесцентів. У разі додаткового застосування

пробіотика “Дуопік” частка таких пацієнтів була суттєво меншою – (10,9±4,2) % (p<0,001).

Концентрація лізоциму у випорожненнях під час розпалу недуги досягала (1921,3±333,3) мкг/л, що суттєво перевищувало значення здорових осіб (p<0,05, табл. 2).

Після традиційного лікування без використання пробіотиків (7–10 доба хвороби) рівень лізоциму у випорожненнях знижувався до (1235,5±230,6) мкг/л, що не засвідчило статистично достовірної різниці, порівняно з розпалом недуги (p>0,05), і все ще суттєво перевищувало рівень здорових людей (p<0,05).

В цей же період вміст лізоциму у випорожненнях реконвалесцентів, які отримували традиційне лікування з дуопіком, практично нормалізувався – (576,7±99,5) мкг/л, достовірно відрізняючись від показника у розпал хвороби (p<0,05).

Таким чином, біохімічна ознака ентериту (за рівнем i-FABP у сироватці крові), а також маркер запалення кишечника (підвищений рівень лізоциму у випорожненнях) характеризуються швидшою позитивною динамікою при комплексному лікуванні із застосуванням дуопіку, ніж при традиційній терапії без використання пробіотиків.

Аналіз результатів досліджень мікробного обсіменіння випорожнень хворих різних груп залежно від методу лікування показав наступне.

У розпал недуги кількість ентерококів у товстій кишці перевищила фізіологічні показники в 10–100 разів. Недуга призвела не тільки до дисбалансу в нормофлорі, але й до заселення товстої кишки УПМ. Так, у цих хворих виявляли гемолітичну форму *E. coli* та частішу наявність епідермального стафілокока. Крім цього, у них знаходили одного з найагресивніших представників УПМ – *S. aureus*. У більшості захворілих кількість дріжджоподібних грибів роду *Candida* перевищувала фізіологічний показник у 10–100 разів. Важливо відзначити, що надмірний ріст дріжджопо-

Таблиця 1. Рівень i-FABP у хворих на ГКІ при різних методах лікування (M±m)

Група пацієнтів	Число осіб	Рівень i-FABP			
		субпороговий		вище порогового	
		абс. число	(M±m) %	абс. число	(M±m) %
У розпал хвороби					
Досліджувана	57	0	0,0±0,0	57	100,0±0,0
Контрольна	19	0	0,0±0,0	19	100,0±0,0
У період клінічного одужання (через 7–10 діб)					
Досліджувана	55	49	89,1±4,2 <sup>1*</sup>	6	10,9±4,2 <sup>2**</sup>
Контрольна	18	5	27,8±10,6 <sup>2**</sup>	13	72,2±10,6 <sup>2**</sup>

Примітки: 1) \* – достовірна (p<0,001) різниця порівняно з контрольною групою;  
2) \*\* – з відповідним показником у розпал хвороби (p<0,05–0,001).

Таблиця 2. Концентрація лізоциму у випорожненнях хворих на ГКІ при різних методах лікування (M±m)

Група пацієнтів	Число осіб	Концентрація лізоциму, мкг/л
У розпал хвороби		
Досліджувана	58	1825,6±288,4 <sup>1*</sup>
Контрольна	19	1921,3±333,3 <sup>1*</sup>
У період клінічного одужання (через 7–10 діб)		
Досліджувана	54	576,7±99,5 <sup>2**</sup>
Контрольна	18	1235,5±230,6 <sup>2**</sup>
Здорові особи	10	340,5±136,2

Примітки: 1) \* – достовірна різниця порівняно зі значенням здорових осіб (p<0,05);  
2) \*\* – з відповідним показником у розпал хвороби (p<0,05).



дібних грибів спостерігався при дефіциті біфідофлори, тоді як при нормальному вмісті біфідобактерій ( $10^9$  КУО/г) гриби роду *Candida* виявлялися лише у 8,1 % хворих у кількості не більше  $10^3$  КУО/г.

Виявлене статистично достовірне збільшення кількості умовно-патогенних ентеробактерій: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae*. У випорожненнях пацієнтів цієї групи, як правило, виявляли ще й протей (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*) і цитробактер (*C. diversus*).

Розбалансованість екосистеми кишечника знайшла своє відображення в появі мікробних асоціацій УПМ в усіх хворих: з двох, трьох і, навіть, чотирьох видів. Асоціації складалі: *E. coli* гемолітична, гриби роду *Candida*, *S. aureus* і *Proteus spp.* або *Klebsiella spp.*; *E. coli* лактозонегативна, гриби роду *Candida* і *Klebsiella spp.*; *E. coli* лактозонегативна і *Klebsiella spp.* або *Enterobacter spp.* чи *Citrobacter spp.*

Достовірно нижчими, ніж у здорових осіб були передусім кількісні показники анаеробної мікрофлори - *Bifidobacterium spp.* та *Lactobacillus spp.* ( $p < 0,01$ ).

Аналіз результатів досліджень мікробного обміненія випорожнень хворих різних груп залежно від методу лікування через 10 дів після терапії показав наступне.

У представників контрольної групи після стихання клінічних проявів недуги кількість облігатної та факультативної мікрофлори відповідала I ступеню дисбіозу (варіант норми) лише у ( $15,8 \pm 8,4$ ) % реконвалесцентів порівняно з ( $40,0 \pm 6,3$ ) % пацієнтів досліджуваної групи (різниця статистично вагома –  $p < 0,05$ ). Причому тільки у тих осіб, які отримували дуопік, рівень біфідо-, лактобактерій та *E. coli* з нормальною ферментативною активністю, порівняно з контрольною групою, зріс достовірно ( $p < 0,05$ ).

На відміну від контрольної групи у реконвалесцентів після застосування дуопіку показники *S. aureus*, *Candida albicans* та інших УПМ суттєво знижувалися. Не властива для нормоценозу кишечника гемолітична *E. coli* у хворих контрольної групи виділялася практично в такій же кількості, як і в розпал недуги ( $p > 0,05$ ). У досліджуваній групі кількість усіх УПМ зменшувалась у 10–100 разів, а *E. coli* гемолітична та коагулазонегативні стафілококи зовсім не виявлялися.

У період розпалу ГКІ виявлено значні зміни показників імунограми. Загальна кількість Т-лімфоцитів і Т-хелперів була знижена ( $p < 0,05-0,01$ ), а от рівень Т-супресорів знижувався несуттєво ( $p > 0,05$ ). Відзначено затримку і порушення в диференціюванні лімфоцитів. Частота виявлення нульових і неповних Т-клітин була підвищена – ( $40,00 \pm 2,10$ ) і ( $40,50 \pm 2,50$ ) %, що суттєво перевищувало значення здорових осіб ( $p < 0,01$ ). Однак знизився рівень субпопуляції “активних” Т-клітин ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зміну функціональної активності лімфоцитів на початку імунної відповіді. Число D-клітин не відрізнялось від значення у здорових осіб.

Імунорегуляторний індекс (ІРІ) коливався від 1,72 до 2,70, дорівнюючи в середньому  $2,27 \pm 0,33$ .

У період ранньої реконвалесценції (10–14 доба хвороби) рівень нульових лімфоцитів достовірно зменшився в обох групах пацієнтів, однак тільки на фоні застосування пробіотика “Дуопік” він наблизився до нормального рівня, а у контрольній групі – все ж суттєво перевищував значення здорових осіб – ( $26,70 \pm 2,70$ ) % ( $p < 0,01$ ). Подібним чином рівень загальних Т-лімфоцитів наближався до норми тільки у групі пацієнтів, які отримували зазначений пробіотик – ( $50,30 \pm 2,18$ ) %, а у групі контролю залишався суттєво зниженим – ( $47,93 \pm 2,47$ ) % порівняно з нормою. Така ж динаміка була притаманною для Т “активних” клітин: у дослідній групі достовірно не відрізнялася від значень у здорових людей, а в контрольній – була суттєво нижчою – ( $20,52 \pm 1,75$ ) % ( $p < 0,05$ ). Натомість рівень Т неповних лімфоцитів у реконвалесцентів групи контролю залишався достовірно вищим – ( $20,43 \pm 2,11$ ) % ( $p < 0,05$ ), а у разі додаткового застосування дуопіку – майже нормальним – ( $16,33 \pm 2,27$ ) % ( $p > 0,05$ ).

Вміст Т-хелперів нормалізувався в обох групах. Кількість Т-супресорів, D- і В-лімфоцитів у зазначений період суттєво не змінювалася. Середні показники ІРІ мали тенденцію до підвищення – відповідно  $2,33 \pm 0,51$  і  $2,42 \pm 0,32$ .

У гострий період хвороби кількість В-клітин була суттєво меншою ( $p < 0,05-0,01$ ), однак зі зникненням гострих проявів хвороби нормалізувалась в обох групах реконвалесцентів (рис. 1).

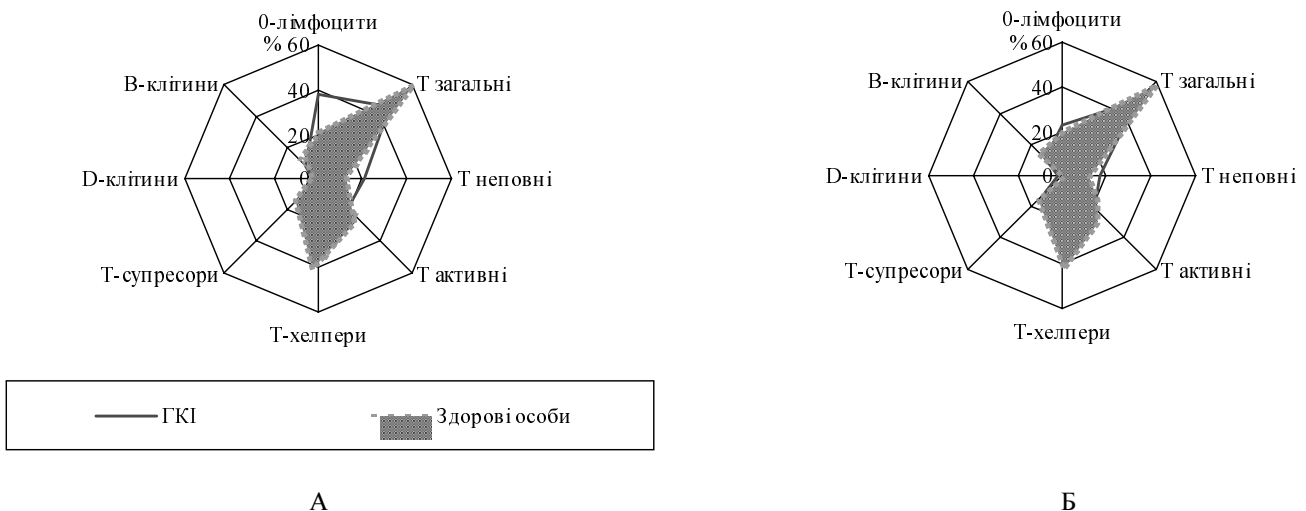


Рис. 1. Показники клітинного імунітету в розпал ГКІ (А) і в ранній реконвалесценції (Б).

Змін рівня IgA не виявлено, вміст IgM та IgG був помірно підвищеним, причому в реконвалесцентів ГКІ, які отримували тільки тардиційне лікування без пробіотиків, рівень IgM залишався таким протягом усієї хвороби ( $p < 0,01$ ), а от в осіб дослідної групи наблизився до нормального значення –  $(2,97 \pm 0,72)$  г/л ( $p > 0,05$ ). Важливо, що у гострому періоді вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) значно перевищував їх рівень у здорових осіб ( $p < 0,001$ ). У період реконвалесценції, незалежно від способу лікування, середня концентрація їх знижувалась, наближаючись до нормальних значень.

Вміст лізоциму мав тенденцію до зменшення, однак статистично достовірних змін цей параметр не зазнав.

Є чимало робіт, присвячених вивченню різних аспектів імунітету при ГКІ [14–17].

Проведені нами дослідження виявили розвиток вторинного структурного імунодефіциту, що проявлялось значним зниженням загальної кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів й “активних” Т-клітин, а також зростанням числа нульових і неповних Т-лімфоцитів. У хворих старших 60 років усі параметри клітинного й гуморального імунітету були більш монотонними, ніж у представників молодшого віку, а імуноглобуліни класів М, G і ЦІК протягом усієї хвороби суттєво не змінювалися. Тільки у старшій віковій групі кількість неповних та “активних” Т-клітин суттєво перевищувала норму навіть при зникненні клінічних ознак хвороби ( $p < 0,05$ – $0,001$ ). Не було виявлено залежності показників імунітету від виду ГКІ.

Можна припустити, що одним із варіантів адаптаційних можливостей імунних функцій є використання антагоністичного механізму хелперної і супресорної активності тимусзалежних лімфоцитів, які є стандартною захисною реакцією організму. У хворих похилого і старечого віку настають більш дезінтегровані порушення клітинного імунітету, що стосуються як хелперної, так і супресорної функцій лімфоцитів [4]. На це ж вказують й інші автори [18, 19]. Зокрема, Ю. О. Сухов (2000) в осіб старечого і похилого віку знайшов чіткі ознаки вікового імунодефіциту, про що свідчили зниження загального числа Т-лімфоцитів (CD11) у крові до 31 %, Т-хелперів (CD4) – до 21 %, концентрації імуноглобулінів класів А, М, G та підвищення вмісту ЦІК (до 4,87 г/л) [20].

Відзначені закономірності імунного статусу хворих вказують на формування в ході розвитку ГКІ імунного дисбалансу, що є, очевидно, важливим патогенетичним чинником при цій патології.

На нашу думку, зазначені модифікації клітинної та гуморальної ланок імунітету суворо індивідуальні, залежать від ступеня тяжкості недуги, віку хворих й, очевидно, біологічної активності збудників ГКІ та інших чинників макро- і мікроорганізмів.

За даними інших науковців, інфекційні ураження травного каналу характеризуються поліетіологічністю, значною варіабельністю антигенного складу збудників і тривалістю антигенної стимуляції, різною роллю мікроорганізмів та їх токсинів у патогенезі захворювання, можливістю зміни збудника. Внаслідок цього імунна система підлягає постійній і посиленій дії різноманітних мікробних продуктів, передусім факторів патогенності [21].

Відомо, що дуопік – комбінований пробіотик (синбіотик), який містить 2 види біфідобактерій (*Bifidobacterium bifidum* і *Bifidobacterium adolescentis*) та 4 види лактобактерій (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus sakei*), пребіотичні компоненти (лактозу і пектин), а також вітаміни (С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>). Біологічні ефекти препарату забезпечуються синергетичною взаємодією його компонентів. Біфідобактерії є основними представниками мікрофлори людини (близько 90 %). Вони виконують ряд важливих метаболічних функцій: беруть участь у процесі травлення (в тому числі сприяють засвоєнню речовин, для розщеплення яких людина не має власних ферментів), синтезують біологічно активні речовини (в тому числі життєво важливі вітаміни). Біфідобактерії сприяють утилізації ряду ендогенних токсинів, що утворюються в кишечнику. Антагоністичні властивості біфідобактерій відносно умовно-патогенних, гнильних мікроорганізмів та збудників гострих кишкових інфекцій виявляються у зниженні рН вмісту кишечника, в результаті чого утворюються несприятливі для розвитку патогенних мікроорганізмів умови.

Лактобактерії складають близько 9 % нормальної кишкової мікрофлори. Вони найбільш активно пригнічують ріст умовно-патогенних мікроорганізмів. Лактобактерії виробляють органічні речовини, перекис водню, ряд антибіотикоподібних речовин – бактеріоцинів, які безпосередньо пригнічують умовно-патогенну мікрофлору. Дуже важливою є природня імуномодулююча функція лактобактерій, яка склалася в процесі спільної еволюції їх та людини: компоненти клітинної стінки та продукти метаболізму лактобактерій забезпечують постійну фізіологічну стимуляцію лімфоїдного апарату кишечника та підтримують тонус імунної системи організму.

Пребіотичні компоненти, що включені до складу препарату “Дуопік” (лактоза, пектин), стимулюють розвиток бактерій, що вводяться. Ці вуглеводи не засвоюються ані умовно-патогенною мікрофлорою, ані самою людиною, тому вони є селективним живильним середовищем для бактерій, що вводяться. Лакто- і біфідобактерії отримують перевагу над іншими мікроорганізмами кишечника, що забезпечує його швидку колонізацію.

Як відомо, нормальна мікрофлора кишечника є ще й одним з джерел ряду вітамінів. Людина не здатна самостійно синтезувати їх, вона має отримувати вітаміни з довілля. Тому дисбіотичні зміни часто супроводжуються ознаками вітамінної недостатності. Включені до складу препарату вітаміни частково компенсують вітамінну недостатність до моменту, доки введені бактерії не почнуть самостійний синтез вітамінів. Ключові параметри ефективності препарату “Дуопік” пов’язані із застосуванням ряду рішень:

- широкий спектр видів бактерій, що вводяться (6 видів) дозволяє максимально збільшити вірогідність успішної колонізації ними кишечника;

- висока концентрація бактерій ( $10^{10}$  КУО/г) дозволяє ефективно використовувати препарат безпосередньо під час курсу антибіотикотерапії, а не лише після його завершення;

- біотехнологія іммобілізації бактерій, що вводяться, на рослинних біополімерах, забезпечує їх захист від впливу шлункового соку і жовчі. Біотехнологія іммобі-

лізації забезпечується фіксацією бактерій на волокнах високомолекулярних сполук – рослинних біополімерів (пектині й целюлозі). При потраплянні у водне середовище рослинні біополімери утримують воду навколо себе і бактерій. Гелеподібна оболонка, що формується, і забезпечує захисний ефект для іммобілізованих бактерій. Також відомо, що і сама фіксація лакто- і біфідобактерій на тверде середовище підвищує їхню життєздатність і швидкість колонізації кишечника;

– комбінація в одному препараті біфідо- і лактобактерій та селективного живильного середовища для них (лактоза і пектин). Бактерійні компоненти прийнято називати пробіотиками, а компоненти, що стимулюють розвиток бактерій – пребіотиками. Комбінація пробіотика і пребіотика в одному препараті отримала назву синбіотик. Саме синбіотики демонструють найбільш високу ефективність серед засобів для нормалізації мікрофлори кишечника.

Тому дуопік рекомендується як дієтична добавка до раціону харчування – джерело лактобактерій, біфідобактерій та вітамінів.

**ВИСНОВКИ** Комплексне застосування дуопіку на фоні традиційної терапії (навіть із застосування пероральних фторхінолонів II покоління) хворих на ГКІ, спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами, дозволяє суттєво покращити результати лікування, порівняно з хворими, які не отримували пробіотиків: тенденція до вкорочення клінічних симптомів недуги у хворих досліджуваної групи; швидше минають макроскопічні ознаки запалення слизової оболонки прямої кишки.

Біохімічна ознака ентериту (за рівнем i-FABP у сироватці крові), а також маркер запалення кишечника (підвищений рівень лізоциму у випорожненнях) характеризуються достовірно швидшою позитивною динамікою при комплексному лікуванні із застосуванням дуопіку, ніж при традиційній терапії без використання пробіотиків.

Вже у період ранньої реконвалесценції (10 доба недуги) нормалізується кількісний та видовий склад кишкової мікрофлори тільки у тих пацієнтів, яким традиційна терапія була доповнена комбінованим пробіотиком “Дуопік” перорально по 1 пакету (1500 мг) 1 раз на добу за 20–30 хвилин до споживання їжі.

У період розпаду ГКІ виявлено значні зміни показників клітинного і гуморального імунітету: достовірно знижувалась загальна кількість Т-лімфоцитів і Т-хелперів, відзначено затримку і порушення в диференціюванні лімфоцитів, що свідчить про зміну функціональної активності цих клітин на початку імунної відповіді. Доповнення традиційної терапії хворих на ГКІ пробіотиком “Дуопік” вже у період ранньої реконвалесценції (10–14 доба хвороби) забезпечує нормалізацію більшості імунологічних показників.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Марієвський В. Ф. Кишкові інфекції та їх вплив на здоров'я населення / В. Ф. Марієвський // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 1. – С. 5–10.
2. Ставицкая Е. Л. Социальная характеристика больных дизентерией в Санкт-Петербурге / Е. Л. Ставицкая, А. Т. Журкин // Здравоохранение Российской Федерации. – 2007. – № 4. – С. 49–51.
3. Горелов А. В. Изучение острых кишечных инфекций у детей / А. В. Горелов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 2. – С. 41–45.

4. Андрейчин М. А. Шигельоз / М. А. Андрейчин, В. М. Козько, В. С. Копча. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. – 362 с.

5. Дисбактериоз кишечника (клиника, диагностика, лечение) : руководство для врачей / Ю. В. Лобзин, В. Г. Макарова, Е. Р. Корвякова, С. М. Захаренко. – СПб. : ООО “Издательство ФОЛИАНТ”, 2003. – 256 с.

6. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. / Б. А. Шендеров. – М.: Медицина, 2008. – Т. II. – 414 с.

7. DuPont H. L. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology / H. L. DuPont // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 92. – P. 1962–1975.

8. Cheney C. P. Acute infectious diarrhea / С. P. Cheney, R. K. Wong // Med. Clin. N. Am. – 2002. – Vol. 77. – P. 1169–1196.

9. Мікробіологічна діагностика дисбактеріозів : методичні рекомендації МОЗ України / [В. А. Знаменський, Н. Г. Дегтяр, С. Н. Кузьмінський та ін.]. – Київ, 1986. – 27 с.

10. Fatty acid binding protein: the advent of a unique marker for the early detection of intestines ischemia patients / K. Kapetanios, C. Pitsavos, K. Vassiliadou [et al.] // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 608.

11. Wu A. Role of heart fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction / A. Wu, L. Graff // Clin. Chem. – 2000. – Vol. 46. – P. 718–719.

12. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические исследования в клинике / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. - Киев : Здоров'я, 1978. - 196 с.

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

14. Грищенко В. І. Інформативність деяких біохімічних та імунологічних показників для оцінки тяжкості перебігу кишкових інфекцій у дітей / В. І. Грищенко, Т. М. Пахольчук // Нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб : матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України (18–19 травня 2010 р., Львів). – Тернопіль : Укрмедкнига, 2010. – С. 93–94.

15. Интерферон при острых кишечных инфекциях / С. О. Крамарев, О. П. Мощич, Л. О. Палатна, І. В. Фільчаков // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 3. – С. 81–83.

16. Циркулюючі імунні комплекси при тяжкому перебігу гострих кишкових інфекцій у дітей раннього віку / Т. М. Пахольчук, Є. А. Сіліна, С. Ф. Стафурін, В. О. Григорьев // Тяжкі форми інфекційних хвороб і невідкладні стани: Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України (16–17 травня 2012 р., Дніпропетровськ). – Тернопіль : Укрмедкнига, 2012. – С. 174–175.

17. Иммунологические расстройства и их коррекция в инфекционной патологии / [В. Е. Рычнев, Ю. Г. Питулина, Г. А. Усков и др.] // Современные методы профилактики. – М., 2010. – Т. 3. – С. 43.

18. Islam D. Disease-dependent changes in T-cell populations in patients with shigellosis / D. Islam // A.P.M.I.S. – 2010. – Vol. 108, N 4. – P. 251–260.

19. Diarrheal deaths in the United States, 2006 through 2009: a special problem for the elderly / J. F. Lew, W. Glass, R. E. Gangarosa [et al.] // J.A.M.A. – 2011. – Vol. 265. – P. 3280–3284.

20. Сухов Ю. О. Особливості клінічного перебігу і лікування шигельозів у хворих похилого та старечого віку / Сухов Ю. О. // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 3. – С. 73–74.

21. Дьяченко А. Г. Особенности иммунного ответа при острых кишечных инфекциях, вызванных патогенными энтеробактериями / А. Г. Дьяченко, В. В. Липовская, П. А. Дьяченко // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2001. – № 5. – С. 108–113.

Отримано 21.08.14



УДК 611.24.

©А. І. Гоженко<sup>1</sup>, Т. М. Горбенко<sup>2</sup>ДП "Український науково-дослідний інститут медицини транспорту"<sup>1</sup>, м. Одеса  
Військово-медичний клінічний центр Південного Регіону<sup>2</sup>, м. Одеса**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗАПАЛЕННЯ ТА ГИПОКСІЇ І ЇХ ВПЛИВ НА АЗОТОВИДІЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ**

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗАПАЛЕННЯ ТА ГИПОКСІЇ І ЇХ ВПЛИВ НА АЗОТОВИДІЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ – У статті досліджено особливості патогенезу порушення функції нирок у хворих із ХОЗЛ. Обстежено 121 чоловіка з різними стадіями бронхіальної обструкції при ХОЗЛ. Підтверджено наявність персистуючої гіпоксії при ХОЗЛ та її прямиї зв'язок з активністю запалення. Як маркери запалення відмічені лейкоцитоз, збільшення швидкості осідання лейкоцитів та підвищення рівня СРБ. Відзначено, що при загостренні ХОЗЛ спостерігається порушення азотовидільної функції нирок, яка проявлялась креатинемією в окремих осіб, та зниженням фільтраційної функції нирок, з достовірним зниженням кліренсу креатиніну. В проведеному кореляційному аналізі відмічено слабкий прямиї кореляційний зв'язок між СРБ та рівнем креатиніну і слабкий зворотний кореляційний зв'язок між SpO<sub>2</sub> та рівнем креатиніну. При дослідженні фільтраційної функції нирок перевагу віддавали кліренсу креатиніну порівняно з розрахунковими методами визначення ШКФ. Основним патогенетичним чинником порушення функції нирок вважають гіпоксію, однак не виключають і інші механізми пошкодження нирок. Так, при загостренні ХОЗЛ з тривалою і високою активністю запалення, при зниженні SpO<sub>2</sub> < 88 %, вказують на можливість зменшення кровотоку в нирках за рахунок вторинного ішемічного пошкодження та гіперфільтрації.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОСПАЛЕНИЯ И ГИПОКСИИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА АЗОТОВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ – В статье исследованы особенности патогенеза нарушения функции почек у больных ХОБЛ. Обследовано 121 мужчин с различными стадиями бронхиальной обструкции при ХОБЛ. Отмечено, что при обострении ХОБЛ наблюдается нарушение азотовыделительной функции почек, которая проявлялась креатинемией у отдельных лиц, и снижением фильтрационной функции почек с достоверным снижением клиренса креатинина. В проведенном корреляционном анализе отмечены слабая прямая корреляционная связь между СРБ и уровнем креатинина, а также слабая обратная корреляционная связь между SpO<sub>2</sub> и уровнем креатинина. При исследовании фильтрационной функции почек преимущество отдано клиренсу креатинина, в сравнение с расчетными методами определения СКФ. Основным патогенетическим фактором нарушение функции почек считают гипоксию, однако не исключают и другие механизмы повреждения почек. Так, при обострении ХОБЛ с длительной и высокой активностью воспаления, при снижении SpO<sub>2</sub> < 88 %, указывают на возможность уменьшения кровотока в почках за счет вторичного ишемического повреждения и гиперфильтрации.

RELATIONSHIP OF INFLAMMATION AND HYPOXIA AND THEIR IMPACT ON THE ALLOCATION OF NITROGEN-CONTAINING SUBSTANCES BY THE KIDNEYS IN PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY OBSTRUCTIVE DISEASE – In the article the features of the pathogenesis of renal dysfunction in patients with COPD. Confirmed the presence of persistent hypoxia in patients with COPD, and its direct relation to the activity of inflammation. As markers of inflammation marked leukocytosis, increased sedimentation rate, white blood cells and increase the level of CRP. It is noted that when exacerbations of COPD there is disruption of release of nitrogenous substances kidney and decreased

filtration function of the kidney. In a correlational analysis of marked weak direct correlation between CRP and creatinine levels and a weak inverse correlation between Sp O<sub>2</sub> and creatinine levels. When studying renal filtration function, an advantage is given in creatinine clearance as compared with computational methods determine GFR. The main pathogenic factor renal dysfunction is hypoxia that, in turn, depends not only on the stage of the disease, but also on the intensity of manifestations of inflammation.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, швидкість клубочкової фільтрації, креатинін, С-реактивний білок, гіпоксія.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, скорость клубочковой фильтрации, креатинин, С-реактивный белок, гипоксия.

**Key words:** chronic obstructive disease, glomerular filtration rate, creatinine, C-reactive protein, hypoxia.

**ВСТУП** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – одна із провідних причин захворюваності й смертності в усьому світі, яка призводить до суттєвих економічних і соціальних втрат, причому рівень їх зростає [1–4]. Розповсюдження ХОЗЛ в Україні та країнах СНД досягла рівня ішемічної хвороби серця і гіпертонічної хвороби й становить від 9,5 до 13,6 % населення у віці від 15 до 64 років [2].

Основну складову патогенезу ХОЗЛ займає: запалення, яке має вигляд патологічно посиленої запальної відповіді дихальних шляхів на тривало діючі подразнювальні фактори. Механізми такого посилення, поки що до кінця не досліджені, але можуть бути генетично зумовлені [7, 8]. У ряді випадків ХОЗЛ виникає в осіб, які не курять. Причина цього невідома. На сьогодні достатньо висвітлено роль маркерів та медіаторів запалення (фібриногену, серомукоїду, С-реактивного білка (СРБ), фактора некрозу пухлини- $\alpha$ ), які є традиційними факторами ризику не лише бронхолегеневих захворювань та їх ускладнень, а й захворювань нирок. СРБ відіграє головну роль не тільки в атерогенезі та атеротромбозі і є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань, кардіоваскулярної смертності, його рівні корелюють з частотою екстрасистолії, гіпертрофією правого шлуночка, варіабельністю ритму серця і збільшенням симпатичного тону при ХОЗЛ, навіть без коморбідної ІХС [6, 9–11]. СРБ є показником тривалості запального процесу в легенях і незамінним прогностичним критерієм у пацієнтів із ХОЗЛ як з метою зниження загострень, так і збільшення тривалості життя та покращення його якості на тривалий термін [5, 12–14]. СРБ робить значний внесок у розвиток коморбідності [15]. Будучи обов'язковим компонентом запалення, СРБ збільшує продукцію прозапальних цитокінів, стимулює синтез інтерлейкіну-6 і ендотеліну-1, активує комплемент, захоплює ліпопротеїнів низької щільності макрофагами, сприяє адгезії лейкоцитів до васкулярного ендотелію і підсилює експресію молекул

адгезії і хемотаксису. Крім того, підвищення рівня СРБ асоціюється як з надмірною масою тіла, що має місце при бронхіальному варіанті ХОЗЛ, так і з розвитком кахексії, що спостерігається переважно при емфізематозному варіанті захворювання.

При цьому в переглянутій нами літературі не знайшлося даних щодо кількісної характеристики СРБ залежно від стадії ХОЗЛ в осіб похилого й старечого віку, його ролі в дисфункції нирок.

Циркуючі у крові медіатори запалення можуть провокувати розвиток або ускладнювати перебіг супутніх захворювань [17, 20, 21]. У ряді робіт відзначається погіршення перебігу захворювань серцево-судинної системи на тлі ХОЗЛ [16, 18, 19] та прискорене прогресування хронічної хвороби нирок у хворих з гломерулонефритом [23].

Поєднання хронічної обструктивної хвороби легень і захворювань сечостатевої системи складає, за даними різних авторів, від 32 [27,] до 47,3 % [27, 22–24]. Водночас частота змін нирок у хворих на ХОЗЛ, за секційними даними, становить 60,5 % [26]. До ймовірних причин поєднання патології легень та нирок можна віднести генетичну схильність і тютюнокуріння як найбільш агресивний чинник ризику [25, 26, 28, 29], а також високу чутливість епітелію ниркових каналців до гіпоксемії [22].

Метою роботи стало дослідити та проаналізувати взаємозв'язок запалення та гіпоксії та їх вплив на азотвидільну функцію нирок і швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ).

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Клінічні дослідження проводили на базі пульмонологічного відділення Військово-медичного клінічного центру Південного Регіону (м. Одеса) та ДП “Український науково-дослідний інститут медицини транспорту” (м. Одеса).

Обстежено 121 чоловіка, із них 91 – з ХОЗЛ (II–IV стадії, відповідно другої–четвертої груп) і 30 – контрольної групи без порушення функції зовнішнього дихання. Середній вік сягав (73,2±3,6) року, стаж куріння від 18 до 58 пачко-років.

Діагноз ХОЗЛ був встановлений відповідно до критеріїв GOLD (2011 р.) [5] і наказу МОЗ України № 555 (2013 р.) [12].

Критерії включення:

- підтверджений діагноз;
- не менш ніж два загострення ХОЗЛ за останні 2 роки;
- об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) <80 %;

Критерії виключення:

- онкологічні хворі;
- гематологічні хворі;

- декомпенсація хронічних захворювань, окрім ХОЗЛ;
- гострі захворювання;
- хворі із встановленою раніше патологією нирок, печінки;

- хворі з психічними захворюваннями;
- хворі з гострими порушеннями мозкового кровообігу та гострими серцево-судинними катастрофами протягом останнього року.

Усі обстежені дали письмову згоду на проведення клінічного дослідження.

Усім хворим визначали функцію зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою спірографа WinspiroPRO (Jaeger, Німеччина), аналізували рівень ОФВ<sub>1</sub>, форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), відношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ<sub>1</sub>, проводили тест на зворотність бронхіальної обструкції з β<sub>2</sub>-агоністом короткої дії (400 мкг салбутамолу). Ступінь тютюнового навантаження встановлювали за даними, отриманими при опитуванні (індекс пачко-років). Вимірювали рівень кисневої сатурації крові (SpO<sub>2</sub>) за допомогою пульсоксиметра (Nonin 9000, США). Досліджували загальний аналіз крові. Визначали концентрацію креатиніну в крові. Розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) калькулятором СКД-ЕРІ.

Для статистичної обробки отриманих результатів використовували програму Microsoft Office Excel, StatPlus 2009 Professional 5.8.4 з визначенням середньої арифметичної, стандартної похибки, t-критерію Стьюдента. Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при p<0,05.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Усі групи були порівнянні за тривалістю ХОЗЛ, кількістю загострень на рік, основними показниками, що характеризують ФЗД.

Як на маркери запалення звертали увагу на кількість лейкоцитів і швидкість осідання еритроцитів при дослідженні загального аналізу крові та СРБ (табл. 1). При загостренні ХОЗЛ відмічено достовірне зростання як швидкості осідання еритроцитів, так і збільшення кількості лейкоцитів, що підтверджує роль нейтрофільного запалення при ХОЗЛ.

У біохімічному аналізі крові відмічали достовірне (p<0,005) зростання СРБ. Так, у другій групі він становив (4,18±1,7) мг/мл, в третій групі – (6,7±1,1) мг/мл; в четвертій групі – (8,7±1,7) мг/мл. Відмічали зворотний кореляційний зв'язок між СРБ та показником SpO<sub>2</sub> в усіх хворих на ХОЗЛ, так, коефіцієнт кореляції в другій групі складав r=0,1, у третій групі – r=0,2, в четвертій групі – r=0,6. Це підтверджує роль запалення в розвитку гіпоксії та пояснює її персистуючий характер. У фазі ремісії у хворих із ХОЗЛ навіть на останній стадії

Таблиця 1. Лабораторна характеристика хворих по групах

Показник	Перша група	Друга група	Третя група	Четверта група
Кількість	30	40	39	12
Лейкоцити до лікування (M±m), Т/л	7,22 (0,3)	7,6 (0,5) ##	7,7 (0,4) ##	8,4 (1,1) #
ШОЕ (M±m), мм/год	13,7 (1,5)	17,3 (1,6) *	16,3 (1,7) **	20,7 (3,1) **
СРБ (M±m), мг/мл	0,76 (0,4)	4,18 (1,7) #	6,7 (1,1) **	8,7 (1,7) **
SpO <sub>2</sub> при загостренні, (M±m), %	97,9 (0,1)	94,4 (0,4) ##	92,6 (0,9) #	91,8 (0,8) **
SpO <sub>2</sub> в ремісії, (M±m), %	98,1 (0,1)	97,2 (0,3) ##	95,7 (0,4) **	95 (0,5) ##

Примітки: 1) \* – статистично значимі відмінності (p<0,001);

2) \*\* – статистично значимі відмінності (p<0,005);

3) # – статистично значимі відмінності (p<0,01);

4) ## – статистично значимі відмінності (p<0,05).



захворювання критичного зниження  $SpO_2$  не відмічається, і навпаки, при загостренні захворювання з'являються виражені прояви гіпоксії з розвитком поліорганного пошкодження. Окрім того, відмічено зростання кількості СРБ залежно від стадії захворювання. Це вказує на прогресування запалення і, як наслідок, більш тяжкі гіпоксичні порушення на пізніх стадіях ХОЗЛ (табл. 2).

Вміст креатиніну в сироватці крові в середньому не відрізнявся від контрольної групи. Однак при індивідуальному аналізі перевищення нормативів виявлено в другій групі у 8 чоловік (20 %), де зростання креатиніну було майже вдвічі; в третій групі – у 6 чоловік (15 %) з показником креатиніну до 0,168 ммоль/л; в четвертій групі – у 3 чоловік (25 %) з креатиніном до 0,138 ммоль/л, що дає підставу думати про

порушення азотовидільної функції нирок у хворих на ХОЗЛ при загостренні. Проведений кореляційний аналіз між  $SpO_2$  та рівнем креатиніну крові вказує на достовірний, хоч і слабкий, від -0,1 до -0,3, зворотний кореляційний зв'язок. Кореляційний аналіз між СРБ і креатиніном крові, навпаки, мав прямий кореляційний зв'язок та у хворих з другої, третьої груп був не достовірний, на відміну від четвертої групи. Що дає підставу припустити більш важливу роль гіпоксії в порушенні функції азотовиділення.

У пробі Реберга середні показники кліренсу креатиніну у хворих на ХОЗЛ були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі, порівняно з контрольною групою, так, кліренс креатиніну в першій групі становив ( $130 \pm 15,6$ ) мл/хв, тоді як в другій групі – ( $99,5 \pm 10,4$ ) мл/хв, у третій групі – ( $90,1 \pm 8,6$ ) мл/хв, в четвертій групі – ( $102 \pm 10,8$ ) мл/хв (рис. 1).

Таблиця 2. Характеристика функціонального стану нирок у хворих із ХОЗЛ по групах

Показник	Перша група	Друга група	Третя група	Четверта група
Кількість	30	40	39	12
ШКФ ( $M \pm m$ ), мл/хв	71,3 (2,5)	69,2 (4,8)	61,7 (2,3)	77,6 (4,7)
Креатинін крові ( $M \pm m$ ), ммоль/л	0,099 (0,02)	0,1 (0,02)	0,093 (0,05)	0,086 (0,04)
Кліренс креатиніну в пробі Реберга ( $M \pm m$ ), мл/хв	130 (15,6)	99,5 (10,4) #	90,1 (8,6) #	102 (10,8) #

Примітки: 1) # – статистично значимі відмінності ( $p < 0,05$ );  
2) ## – статистично значимі відмінності ( $p < 0,01$ ).



Рис. 1. Індивідуальний аналіз кліренсу креатиніну.

У проведеному нами дослідженні встановлено зниження клубочкової фільтрації за кліренсом креатиніну, яке більш виражене в чоловіків з ХОЗЛ, однак у 7 % чоловіків похилого віку також відмічено зниження КФ, що підтверджує вікову залежність.

Оцінка середніх показників канальцевої реабсорбції достовірно порівняно з контрольною групою, не відрізнялась ( $p > 0,05$ ), що підтверджує збереження реабсорбції в даній категорії хворих.

Оцінка ШКФ, проведена калькулятором СКД-EPI, за середніми показниками не дала достовірної відмінності ( $p > 0,05$ ), порівняно з контрольною групою, що дає підстави у хворих з ХОЗЛ використовувати стандартну пробу Реберга для розрахунку показника ШКФ.

Зміни, які відбуваються у нирках, враховуючи персистуючу гіпоксію та запалення, ідуть шляхом гіпок-

сичного механізму [30]. Однак не виключені й інші механізми пошкодження нирок. Якщо загострення ХОЗЛ тривале, з високим ступенем запалення, та значна гіпоксія, зниження  $SpO_2 < 88$  %, зменшення кровотоку в нирці призводить до вторинного ішемічного пошкодження та гіперфільтрації. Саме це ми й спостерігали у хворих на ХОЗЛ.

**ВИСНОВКИ 1.** При загостренні ХОЗЛ у хворих спостерігається порушення азотовидільної та зниження фільтраційної функції нирок.

2. Основним патогенетичним чинником, що сприяє порушенню функції нирок, слід вважати гіпоксію, яка у хворих похилого віку з ХОЗЛ проявляється зниженням сатурації кисню, носить персистуючий характер, залежить не тільки від стадії захворювання, а й від інтенсивності прояву запалення.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Фещенко Ю. И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ / Ю. И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 6–8.
2. Перцева Т. А. Эпидемиология и диагностика хронического обструктивного заболевания легких / Т. А. Перцева // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 20.
3. Фещенко Ю. И. Хроническое обструктивное заболевание легких – актуальная медико-социальная проблема / Ю. И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2 – С. 6.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Updated 2011) [Electronic resources]. – Available from URL : <http://www.goldcopd.com>
5. Sin D. D. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality / D. D. Sin, S. F. Man // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2005. – Vol. 2, № 1. – P. 8–11.
6. MMP12, lung function, and COPD in high\_risk populations / G. M. Hunninghake, M. H. Cho, Y. Tesfaigzi [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 361, № 2. – P. 599–608.
7. The COPD genetic association compendium : a comprehensive online database of COPD genetic associations / P. J. Castaldi, M. H. Cho, M. Cohn [et al.] // Human molecular genetics. – 2010. – Vol. 19. – P. 526 –534.
8. Изменение уровня маркеров воспаления и состояние периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких / И. В. Тихонова, А. В. Танканга, Н. И. Косякова [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 57–61.
9. Поляков А. Е. С-реактивный белок как прогностический фактор у больных с ишемической болезнью сердца / А. Е. Поляков, В. В. Шишкин // Український кардіологічний журнал. – 2006. – № 1. – С. 14–17.
10. Wouters E. F. M. The systemic face of airway diseases: the role of C-reactive protein / E. F. M. Wouters // The European Respiratory Journal. – 2006. – Vol. 27. – P. 877–879.
11. Gan W. Q. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation / W. Q. Gan, S. F. Paul Man, D. D. Sin // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P. 558–564.
12. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis / L. Lind // Atherosclerosis. – 2003. – Vol. 169. – P. 203–214.
13. Мостовой Ю. М. ХОЗЛ. Системные эффекты и их профилактики / Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 22–23.
14. Климчук А. П. Міждисциплінарні аспекти діагностики та лікування ХОЗЛ / А. П. Климчук // Здоров'я України. – 2009. – № 18. – С. 8.
15. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects / P. R. Burgel, P. Nesme-Meyer, P. Chanez [et al.] // Chest. – 2009. – Vol. 135, № 4. – P. 975–982.
16. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD / S. Spencer, P. M. Calverley, P. S. Burge, P. W. Jones // The European Respiratory Journal. – 2004. – Vol. 23, № 5. – P. 698–702.
17. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A. G. N. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda [et al.] // The European Respiratory Journal. – 2003. – Vol. 21. – P. 347–360.
18. Антонова А. В. Диагностическое значение PAPP-A и маркеров воспаления при остром коронарном синдроме / А. В. Антонова, А. О. Шевченко, Е. В. Кочетова // Вестник РГМУ. – 2005. – Вып. 42. – С. 3–5.
19. Тареева И. Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита / И. Е. Тареева // Терапевтический архив. – 1996. – № 6. – С. 5–10.
20. Терещенко С. Н. Почечная функция при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста / С. Н. Терещенко, И. В. Демидова // Сердце. – 2002. – Т. 1, № 5. – С. 251–256.
21. Шойхет Я. Н. Патология мочеполовой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца / Я. Н. Шойхет, Е. Б. Клестер // Клиническая медицина. – 2008. – № 10. – С. 23–28.
22. Арутюнов Г. П. Оценка почечной функции, степени поражения клубочкового аппарата и тубулоинтерстициальной ткани почек у больных с гипертонической болезнью / Г. П. Арутюнов, Л. Г. Оганезова, А. В. Соколова // Клиническая нефрология. – 2011. – № 6. – С. 16–24.
23. Иванова Д. А. Кардиоренальные взаимоотношения в диагностике и лечении хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук / Д. А. Иванова. – Волгоград, 2011. – 38 с.
24. Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population / J. M. Halimi, B. Giraudeau, S. Vol [et al.] // Kidney International. – 2000. – Vol. 58. – P. 1285–1292.
25. Шишкин А. Н. Курение и почечная патология / А. Н. Шишкин // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2004. – № 4. – С. 112–116.
26. Джеймс А. Шейман. Патология почек / Джеймс А. Шейман. – СПб., 2001. – 205 с.
27. Клиническое значение показателя оксида азота у больных с хроническим гломерулонефритом / О. Д. Барбараш, В. Ю. Павлова, Ю. Л. Чеснокова [и др.] // Клиническая медицина. – 2007. – № 5. – С. 57–61.
28. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis / L. Lind // Atherosclerosis. – 2003. – Vol. 169. – P. 203–214.
29. The Relationship Between Pulmonary Emphysema and Kidney Function in Smokers Emphysema and Kidney Function / D. Chandra [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 142, № 3. – С. 655–662.
30. Гоженко А. И. Патология почек. От эксперимента к клинике / А. И. Гоженко. – Одесса, 2013. – 44 с.

Отримано 03.07.14

**КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТОЛЕРАТИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ**

**КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТОЛЕРАТИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ** – У статті відображено результати клініко-лабораторних досліджень 144 дітей з atopічним дерматитом, які отримували комплексну терапію, що крім стандартного лікування, передбаченого Протоколом лікування atopічного дерматиту в дітей, включала оральну толеративну терапію у вигляді ксенодерму. Показано вищу ефективність даного комплексу терапії, порівняно із стандартним, що проявилась у швидшій позитивній динаміці клінічного перебігу захворювання, покращенні та нормалізації показників клітинного і гуморального імунітетів, гальмуванні процесів запалення.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОЛЕРАТИВНОЙ ТЕРАПИИ В ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ** – В статье изложены результаты клинико-лабораторных исследований 144 детей с atopическим дерматитом, которые получали комплексную терапию, включающая, кроме стандартного лечения, предусмотренного Протоколом лечения atopического дерматита у детей, оральную толеративную терапию. Показана более высокая эффективность данного комплекса терапии по сравнению со стандартным, что проявилось в более быстрой положительной динамике клинического течения заболевания, улучшении и нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета, торможении процессов воспаления.

**CLINICAL EFFICIENCY OF THE TOLERATIVE THERAPY IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS** – In this article the results of clinical and laboratory studies of 144 children with atopіc dermatitis are reported. Children were treated by means of complex therapy in addition to standard treatment due to the protocol of treatment of atopіc dermatitis in children, which includes the oral tolerative therapy as organopreparation from crushed pig skin "Ksenoderm". Higher efficiency of the complex therapy was shown during the examination especially compared with the standard. Higher efficiency was manifested through fast positive dynamics of the course of clinical disease, improvement and normalization of cellular and humoral immunity, and moreover in not allowing inflammatory processes to develop.

**Ключові слова:** діти, atopічний дерматит, оральна толеративна терапія, клітинний і гуморальний імунітети, лікування.

**Ключевые слова:** дети, atopический дерматит, оральная толеративная терапия, клеточный и гуморальный иммунитет, лечение.

**Key words:** children, atopіc dermatitis, oral tolerance therapy, cellular and humoral immunity, treatment.

**ВСТУП** Лікування atopічного дерматиту (АД) у дітей в сучасних умовах проводиться з урахуванням принципів доказової медицини [4, 15]. Завданнями терапії АД є зменшення симптомів захворювання шляхом адекватного, раннього і безпечного лікування хворих, запобігання рецидивам, а отже, здійснення контролю над хворобою, переривання вікової еволюції шкірних елементів та припинення "atopічного маршу". Лікування повинно бути комплексним і враховувати усі ланки патогенезу захворювання в кожному конкретному випадку [2–5]. В основі сучасних напрямків корекції дисфункції імунної системи, які спостерігаються при АД, лежать механізми пероральної імунологічної толерантності (oral tolerance), які викликають розвиток стану

активної імунологічної ареактивності до антигену, з яким організм раніше контактував при ентєральному шляху його введення [27, 30]. Оральна толерантність виникає вже після першого контакту антигену з кишечникасоційованою лімфоїдною тканиною (GALT). Антигени безпосередньо взаємодіють з GALT або впливають на імунну систему після абсорбції, викликаючи [23, 24] індукцію (стимулювання) десенсибілізації та формування толерантності (стійкості) до алергенів. Практика даної імунотерапії полягає в тому, що пацієнт поступово і постійно піддається впливу алергену до тих пір, поки імунна система стане спроможною толерувати (терпіти) дію цієї речовини. Експериментальні та клінічні дослідження свідчать про достатню ефективність методу пероральної імунологічної толерантності при аутоімунних захворюваннях: ревматоїдному артриті, розсіяному склерозі, atopічному дерматиті, цукровому діабеті [28, 29]. Розроблений принципово новий напрямок патогенетичної терапії імунозалежної патології, що базується на використанні органопрепаратів на основі структурних білків тваринного походження. Важливою особливістю органопрепаратів, що суттєво відрізняє їх від інших засобів, є ефект гомологічності, суть якого полягає у підвищенні тропності отриманої біомолекулярної субстанції до гомологічних органів та тканин людини: накопичення, і, відповідно, виявлення фармакологічних ефектів саме в тих органах та тканинах, з яких препарат був отриманий [30].

Метою роботи було вивчити клінічну ефективність комплексної терапії atopічного дерматиту в дітей із застосуванням оральної толеративної терапії.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Було обстежено 144 діти, хворих на atopічний дерматит: 48 дітей (33,3 %) – у віці 1–3 роки, 48 (33,3 %) – у віці від 4 до 6 років, 48 (33,3 %) – у віці від 7 до 12 років. Дітей кожної вікової групи поділили за допомогою методу рандомізованого стратифікованого розподілу на дві підгрупи, що відрізнялись комплексом лікування, яке в подальшому призначали. Дітей першої підгрупи лікували за допомогою терапії згідно із Протоколом діагностики та лікування дітей з atopічним дерматитом. Обсяг лікувальних заходів при atopічному дерматиті визначався індивідуально в кожному конкретному випадку і залежав від особливостей клінічного перебігу та його тяжкості. Всі пацієнти на момент загострення АД знаходились на стаціонарному лікуванні, яке проводили згідно з наказом МОЗ України від 27.12.2005 № 767 та затвердженим Протоколом діагностики та лікування дітей з atopічним дерматитом.

З метою пероральної толеративної терапії призначався органопрепарат на основі подрібненого субстрату кріоліофілізованої ксеноскіри свині "Ксенодерм". До його хімічного складу входять амінокислоти (мг / 100 г): аргінін – 901,53, лізін – 1224,72, аланін – 1473,54, треонін – 1436,65, гліцин – 2632,65, валін – 678,95, серин – 1843,76, пролін – 3447,44, ізолейцин – 522,72, лейцин – 1489,12, гістидин – 498,17, феніл-

аланін – 1086,31, глютамінова кислота – 2291,18, аспарагінова кислота – 1581,44, тирозин – 1004,11; макроелементи (мг/кг): калій – 250, кальцій – 3300, залізо – 600; мікроелементи (мг/кг): титан – 90,0, хром – 30,0, кадмій – 0,1, мідь – 10,0, цинк – 90,0, нікель – 15,0, барій – 3,4, срібло – 4,0; органічний азот – 12,1 %; сирий протеїн – 78,0 %. У 100 г ксенодерму міститься (78,8±4,1) г білка, (1,8±1,3) г жиру, (0,70±0,08) г вуглеводів, калорійність 100 г препарату становить (334,20±28,42) ккал.

Ксенодерм являє собою гігроскопічний аморфний сухий грубодисперсний порошок сірого кольору з окремими жовто-коричневими частинками різної форми, одержаний шляхом подрібнення ліофілізованого поверхневого шару шкіри свині або таблетки по 0,5 г діючої речовини. Препарат застосовується для оптимізації хімічного складу раціону дитини, як додаткове джерело амінокислот, макро- та мікроелементів, органічного азоту, біологічно активних сполук.

Ксенодерм призначали з розрахунку 34,1 мг на 1 кг маси тіла на добу в 2–3 прийоми перед споживанням їжі, запиваючи водою, протягом 30 днів.

Для оцінки впливу толеративної терапії на клінічний перебіг АД у дітей зроблено аналіз клінічних та лабораторних показників у хворих на atopічний дерматит в умовах клініки залежно від проведеного лікування. Ретельно вивчали динаміку головних “великих” симптомів захворювання у дітей, які знаходились під спостереженням, об’єктивних та суб’єктивних ознак захворювання.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Результати спостереження за клінічною ефективністю обох схем лікування показали кращі результати у дітей других підгруп у кожній віковій групі, які отримували, крім базової терапії, препарат “Ксенодерм”. Перш за все це відобразалося на динаміці клінічної симптоматики захворювання. У всіх пацієнтів призначене лікування покращувало загальний стан, зменшувало дратівливість, покращувало або нормалізувало сон. Однак у пацієнтів, які отримували комплексну терапію із застосуванням толеративної терапії, відмічалася швидша на 2–4 дні позитивна динаміка, ніж у хворих, які отримували стандартне лікування. У пацієнтів других підгруп на 3–4-й день лікування суттєво зменшувалась інтенсивність свербіжів, а на момент повторного обстеження практично у всіх хворих даний симптом був відсутнім, разом з тим, як у дітей перших підгруп інтенсивність свербіжів зменшувалась на 4–6-й день, а на момент повторного обстеження у

12,5 % пацієнтів зберігався цей симптом. Регрес шкірних проявів залежав від морфологічного варіанту АД. У пацієнтів, у яких переважали ексудативні зміни зі сторони шкіри, спостерігалось зменшення набряку, підсихання ерозивних поверхонь, утворення кірочок з наступною епітелізацією. У випадку еритематозно-сквамозного варіанта спостерігали поступове зменшення еритеми та інфільтрації, епітелізацію тріщин, зникнення папул, посилення дрібнопластинчастого лущення на уражених ділянках шкіри. Найповільніше проходили зміни з боку ліхеніфікацій: утримувалися ліхеноїдні зміни в підколінних та ліктьових ямках, на шиї, періорбітальних, періоральних ділянках. До кінця лікування спостерігалось зменшення розчухів, згладження шкірного малюнку, шкіра ставала м’якшою. У дітей з АД, які отримували стандартне лікування, площа ураженої шкіри протягом двох тижнів зменшилась у 1,78 раза, разом з тим, як у пацієнтів других підгруп цей показник становив 2,20. Однак кращий ефект від комплексної терапії із застосуванням удосконаленої схеми спостерігався через 4 тижні лікування. Результати спостережень показали зменшення площі ураження шкіри у дітей перших підгруп в 1,83 раза ( $p < 0,05$ ), а у дітей других підгруп – в 3,43 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Під впливом обох схем лікування відмічалися позитивні зміни з боку суб’єктивних показників: спостерігалось покращення самопочуття хворих, зменшувалась свербіж, нормалізувався сон. Через 2 тижні терапії середні значення інтенсивності свербіжів та порушення сну зменшились в 1,87 раза. Найкращу динаміку спостерігали у дітей 2-ї вікової групи, яка отримувала удосконалений комплекс лікування та інтенсивність свербіжів зменшилась у 2,62 раза ( $p < 0,05$ ) і складала (2,23±0,21) бала. Найкраща динаміка нормалізації сну відмічалася у дітей молодшого шкільного віку після комплексної терапії із застосуванням ксенодерму.

Таке лікування приводило до суттєвого поліпшення обох ланок імунітету: клітинної та гуморальної. Однак отримані результати мали свої вікові особливості. Так, у дітей віком від 1 місяця до 3 років не відмічалось суттєвих змін з боку вмісту CD<sub>3</sub>-клітин під впливом обох схем лікування, разом з тим, як вміст CD<sub>4</sub> зменшувалась під впливом удосконаленого лікування ( $p < 0,05$ ) і мав тенденцію до зниження у дітей, які отримували терапію згідно з Протоколом лікування АД ( $p \geq 0,05$ ). Помітні зміни під впливом лікування спостерігалися з боку CD<sub>8</sub>-клітин: обидві схеми лікування викликали позитивну динаміку даного показника, од-

**Таблиця 1. Динаміка об’єктивних проявів atopічного дерматиту в дітей під впливом різних схем лікування (M±m)**

Група хворих дітей		Поширеність шкірного процесу, %	Інтенсивність шкірних проявів, бали
4–6 років	до лікування (1)	23,14±2,57	10,46±1,74
	після традиційного лікування (2)	13,85±2,23*	4,67±0,36*
	після удосконаленого лікування (3)	7,57±1,07* $p_{2,3} < 0,05$	3,75±0,38* $p_{2,3} < 0,05$
7–12 років	до лікування (1)	25,34±3,79	11,87±1,65
	після традиційного лікування (2)	17,82±1,67*	6,89±0,75*
	після удосконаленого лікування (3)	13,63±1,44* $p_{2,3} < 0,05$	4,52±0,51* $p_{2,3} < 0,05$

Примітки: 1) \* – вірогідність різниці між показниками до і після лікування;

2) p – вірогідність різниці між показниками в групах дітей після різних схем лікування.



Таблиця 2. Динаміка суб'єктивних симптомів atopічного дерматиту в дітей під впливом різних схем лікування ( $M \pm m$ )

Група хворих дітей		Інтенсивність суб'єктивних ознак, бали	
		свербіж	порушення сну
3–6 років	до лікування (1)	5,48±0,47	4,73±0,52
	після традиційного лікування (2)	3,75±0,32*	2,78±0,15*
	після удосконаленого лікування (3)	2,23±0,16* $p_{2-3} < 0,05$	1,46±0,12* $p_{2-3} < 0,05$
7–12 років	до лікування (1)	5,87±0,45	4,18±0,34
	після традиційного лікування (2)	2,38±0,21*	2,62±0,13*
	після удосконаленого лікування (3)	0,78±0,08* $p_{2-3} < 0,05$	0,00 $p_{2-3} < 0,05$

Примітки: 1) \* – вірогідність різниці між показниками до і після лікування;  
2) p – вірогідність різниці між показниками в групах дітей після різних схем лікування.

нак кращі результати було відмічено у дітей, які отримували комплекс терапії із застосуванням ксенодерму ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,001$ ). У хворих з АД, які отримували лікування згідно з Протоколом, не відмічалось на момент повторного обстеження нормалізації імунорегуляторного індексу ( $p > 0,05$ ), разом з тим, як у дітей, які отримували в комплексі лікування пероральну толеративну терапію, цей показник нормалізувався ( $p < 0,001$ ). Позитивні зміни в динаміці лікування спостерігалися у другій підгрупі першої групи дітей і з боку  $CD_{22}$ -клітин ( $p < 0,001$ ), разом з тим, як у дітей першої підгрупи відмічали тільки тенденцію до підвищення вмісту цих клітин в крові хворих ( $p \geq 0,05$ ). Аналогічні закономірності виявлено і з боку гуморального імунітету. Так, якщо у дітей перших підгруп спостерігалась тенденція до покращення показників вмісту імунoglobulinів А, М, G в сироватці крові, то у дітей, які отримували комплексну терапію із включенням ксенодерму, відмічали їх нормалізацію. Вищу ефективність удосконаленого комплексу терапії отримано й у відношенні вмісту Ig E, імунних комплексів та кріоглобулінів, які у даної групи дітей зменшились після 2-тижневого лікування більше, ніж у 2 рази ( $p_{1-3} < 0,001$ ), разом з тим, як у дітей першої підгрупи ці показники зменшились в 1,4 рази ( $p_{1-3} < 0,05$ ) (табл. 3).

Певні особливості динаміки досліджуваних показників отримали у дітей другої вікової групи. В групі пацієнтів від 4 до 12 років спостерігалась тенденція до нормалізації вмісту Т-лімфоцитів ( $CD_3$ -клітин) на

фоні всіх видів лікування ( $p_{1,2} \geq 0,05$ ), разом з тим, як у хворих, які отримували комбінацію комплексу лікування згідно з Протоколом із пероральною толеративною терапією, відмічалось достовірне зростання вмісту  $CD_3$ -клітин у 1,34 рази ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Вміст Т-хелперів ( $CD_4$ -клітин) у дітей віком від 4 до 12 років під впливом лікування суттєво не змінювався. Всі види лікування викликали зростання вмісту в сироватці крові природних цитотоксичних супресорних Т-лімфоцитів ( $CD_8$ ).

Динаміка показників клітинного імунітету проявлялася нормалізацією природних цитотоксичних супресорних Т-лімфоцитів ( $CD_8$ ).

Їх кількість у дітей віком від 1 місяця до 3 років зростала на фоні стандартного лікування в 1,44 ( $p < 0,05$ ), разом з тим, як комплексне лікування з включенням ксенодерму збільшувало вміст Т-лімфоцитів  $CD_8$  у 1,74 ( $p < 0,001$ ) рази. У дітей віком від 4 до 12 років зростання даного показника у першій підгрупі не спостерігалось, в дітей другої підгрупи було збільшення рівня Т-супресорів в 1,6 ( $p < 0,001$ ) рази.

Аналогічним чином відбувалась активація В-клітинної ланки імунітету. Так, запропоноване лікування викликало нормалізацію пре-В-лімфоцитів, вміст  $CD_{22}$ -клітин у сироватці крові хворих після лікування достовірно не відрізнявся від такого в здорових дітей: вміст  $CD_{22}$  на фоні стандартного лікування у дітей віком від 1 місяця до 3 років зріс в 1,1 ( $p > 0,05$ ); при призначенні комплексної терапії із застосуванням ксенодер-

Таблиця 3. Динаміка показників гуморального та клітинного імунітетів у дітей, хворих на АД, віком від 1 місяця до 3 років під впливом різних схем лікування

Показник	До лікування	Після лікування згідно з Протоколом	Після комплексного лікування із застосуванням ксенодерму
$CD_{3}$ , %	55,6±2,5	53,8±2,3	54,8±2,2
$CD_{4}$ , %	49,8±2,2	44,5±2,4	40,4±1,7*
$CD_{8}$ , %	9,2±0,5	13,5±0,4*	16,2±0,6*
$CD_{4}/CD_{8}$	3,5±0,2	3,7±0,1	2,1±0,2*
$CD_{22}$ , %	9,3±0,5	11,0±0,3*	15,0±0,4* **
$CD_{72}$ , %	12,3±0,3	11,7±0,5	11,3±0,4
Ig G, г/л	12,7±0,4	11,3±0,5	10,2±0,6*
IgA, г/л	1,92±0,05	1,43±0,06*	1,11±0,03*
IgM, г/л	3,43±0,10	2,63±0,10*	1,39±0,06* **
IgE, МО/л	284,6±5,6	202,7±4,3*	126,5±4,5* **
IK, од. опт. щільн.	236,4±4,5	163,4±3,3*	106,2±2,7* **
KG, од. опт. щільн.	160,9±5,8	101,9±4,1*	71,4±2,6* **

Примітки: 1) \* – достовірність різниці між порівнюваними показниками до і після лікування;  
2) \* \* – достовірність різниці між групами дітей із різними схемами лікування.



Таблиця 4. Динаміка показників гуморального та клітинного імунитетів у дітей, хворих на АД, віком від 4 до 12 років під впливом різних схем лікування

Показник	До лікування	Протокольне лікування	Комплексне лікування із застосуванням ксенодерму
CD <sub>3+</sub> , %	42,3±2,2	45,9±1,6	56,8±2,1* **
CD <sub>4+</sub> , %	36,6±1,2	36,9±1,4	37,3±1,2
CD <sub>8+</sub> , %	9,3±0,3	11,2±0,4	14,6±0,3* **
CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	3,4±0,2	3,3±0,4	2,4±0,2* **
CD <sub>22+</sub> , %	9,7±0,3	10,6±0,3	15,1±0,5* **
CD <sub>72+</sub> , %	14,5±0,4	13,5±0,3	9,4±0,3* **
Ig G, г/л	14,8±0,3	13,8±0,5	10,7±0,4* **
IgA, г/л	2,5±0,1	2,1±0,1	1,5±0,1* **
IgM, г/л	2,9±0,1	2,3±0,1	1,7±0,1*
IgE, МО/л	379,1±15,5	233,8±11,2*	130,9±7,4* **
ІК, од. опт. щільн.	289,7±11,6	196,5±9,7*	101,8±5,0* **
ІГ, од. опт. щільн.	136,7±8,2	108,7±4,5*	73,2±3,6* **

Примітки: 1) \* – достовірність різниці між порівнюваними показниками до і після лікування;

2) \*\* – достовірність різниці між групами дітей із різними схемами лікування.

му – у 1,6 рази ( $p < 0,001$ ), в дітей віком 4–12 років відповідно у 1,1 ( $p > 0,05$ ) та в 1,5 рази ( $p < 0,001$ ).

Запропоновані схеми лікування покращили показники вмісту CD<sub>72</sub> в обох групах дітей. Однак, якщо в першій віковій групі спостерігалася тільки тенденція до зменшення цього показника ( $p \geq 0,05$ ), то в пацієнтів другої вікової групи (4–12 років) на фоні удосконаленого лікування ксенодермом відмічали зменшення вмісту CD<sub>72</sub> в 1,53 рази ( $p < 0,001$ ).

Поряд з нормалізацією клітинної ланки імунітету відбувалися зміни з боку гуморальної гілки. Так, у всіх дітей на фоні лікування спостерігалось зменшення рівня IgG в сироватці крові.

У дітей віком від 4 до 12 років на фоні лікування, відповідно до Протоколу та його комбінації з ксенодермом, ці зміни мали достовірний характер: рівень IgG зменшувався в 1,37 рази ( $p < 0,05$ ).

Подібна динаміка спостерігалась і стосовно вмісту в сироватці крові IgA та IgM. Так, рівень IgA в сироватці крові у дітей від 1 місяця до 3 років на фоні терапії, згідно з Протоколом, знижувався у 1,33 рази ( $p < 0,05$ ), а в дітей, які крім цього отримували ксенодерм, – в 1,71 рази ( $p < 0,001$ ). У дітей віком від 4 до 12 років такі зміни, відповідно, становили 1,24 ( $p < 0,05$ ) та 1,47 рази ( $p < 0,001$ ).

Рівень IgM у дітей першої вікової групи на фоні звичайного лікування зменшився при повторному обстеженні в 1,3 рази, а в дітей, які отримували другу схему терапії – в 2,5 рази ( $p < 0,001$ ). У другій віковій групі (від 4 до 12 років) рівень IgM зменшувався в 1,21 рази ( $p \geq 0,05$ ) у динаміці лікування за Протоколом та в 1,61 ( $p < 0,001$ ) рази при застосуванні другої схеми лікування.

Найсуттєвіші зміни спостерігалися з боку IgE. Так, його вміст в сироватці крові під впливом рекомендованої Протоколом терапії у дітей віком від 1 місяця до 3 років зменшувався в 1,91 ( $p < 0,001$ ) рази, а у хворих, які отримували додатково ксенодерм, – в 2,37 ( $p < 0,001$ ) рази. У дітей віком від 4 до 12 років це зниження було, відповідно, в 2,27 ( $p < 0,001$ ) та у 2,89 ( $p < 0,001$ ) рази.

**ВИСНОВОК** Підсумовуючи результати проведених досліджень, можна стверджувати, що комплексне лікування із застосуванням оральної толеративної терапії має позитивний вплив на клінічну симптоматику atopічного дерматиту в дітей, покращує та нормалізує

показники клітинного та гуморального імунитетів, гальмує процеси запалення. За рахунок цього відмічається позитивна динаміка клінічного перебігу захворювання, зменшується індекс SCORAD, частота загострень та покращується якість життя таких пацієнтів. Застосування ксенодерму в комплексному лікуванні atopічного дерматиту можна рекомендувати як альтернативу застосуванню гормональної терапії в лікуванні дітей з atopічним дерматитом.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Аряев Н. Л. Современная стратегия лечения atopического дерматита у детей / Н. Л. Аряев // Современная педиатрия. – 2005. – № 3(8). – С. 65–68.
- Аряев Н. Л. Современная концепция ведения детей с atopическим дерматитом / Н. Л. Аряев, В. Н. Шукшин // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 4. – С. 32–34.
- Балаболкин И. И. Лечение atopических болезней у детей / И. И. Балаболкин. – М.: ООО МИА, 2008. – 87 с.
- Белая книга по atopологии Всемирной организации по atopологии (World Allergy Organization, 2011–2012) / под ред. проф. Р. И. Сепиашвили // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – № 3(52). – С. 33–40.
- Беш Л. В. Atopічний дерматит у дітей: практичний погляд на проблему / Л. В. Беш // Здоровье ребенка. – 2012. – № 2 (37). – С. 8–15.
- Бутко Я. О. Перспективність створення вітчизняних топічних препаратів для лікування atopічного дерматиту / Я. О. Бутко, С. М. Дрогозов, Л. О. Булига // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 135–139.
- Буянова О. В. Нові підходи до лікування atopічного дерматиту / О. В. Буянова, О. Я. Василюк // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2005. – № 1. – С. 46–49.
- Зайков С. В. Сучасні підходи до лікування atopічного дерматиту / С. В. Зайков // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 4 (15). – С. 16–18.
- Интегральный поход к наружной терапии atopического дерматита / А. А. Кубанова, Д. В. Прошутинская, Л. В. Текучева [и др.] // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – № 3. – С. 64–70.
- Калюжна Л. Д. Загальні принципи зовнішньої терапії при atopічному дерматиті / Л. Д. Калюжна, М. В. Пацеля // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 8 (37). – С. 25–27.
- Короткий Н. Г. Atopіческий дерматит у детей: современная тактика и лечение / Н. Г. Короткий, А. С. Боткина // Трудный пациент. – 2007. – № 10. – С. 5–10.

12. Короткий Н. Г. Современная наружная и физиотерапия дерматозов / Н. Г. Короткий, А. А. Тихомиров. – М. : Экзамен, 2007. – 703 с.
13. Кутасевич Я. Ф. Принципы лечения атопического дерматита / Я. Ф. Кутасевич // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 3/1. – С. 37–44.
14. Литинська Т. О. Шляхи підвищення ефективності лікування хворих на алергодерматози / Т. О. Литинська // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2011. – № 1(40). – С. 25–29.
15. II Международная согласительная конференция по АД (ICAADII). Новые клинические данные и современные стратегии лечения / С. Ellis, T. Luger, R. Abeck [et al.] // Алергологія. – 2003. – № 4. – С. 50–58.
16. Охотникова Е. Н. Атопический дерматит: проблемные вопросы и пути их решения / Е. Н. Охотникова // Современная педиатрия. – 2010. – № 6(34). – С. 67–72.
17. Охотникова Е. Н. Механизмы формирования и особенности течения аллергического “марша” у детей / Е. Н. Охотникова // Здоров'я України. – 2010. – № 1. – С. 17–18.
18. Профіль безпечності топічних глюкокортикостероїдів: аналіз наукової інформації з позицій доказової медицини / В. І. Степаненко, О. Ю. Туркевич, О. О. Сизон [та ін.] // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – № 1(40). – С. 44–49.
19. Факторы риска развития атопических болезней и современные методы диагностики / М. А. Сновская, О. В. Кожевникова, А. К. Геворкян [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7, № 5. – С. 99–103.
20. Шмелькова Е. С. Оптимальный выбор современных топических средств у детей / Е. С. Шмелькова, Е. И. Сариян // Современная педиатрия. – 2011. – № 1(35). – С. 185–186.
21. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition: Hypoallergenic Infant Formulas // Pediatrics. – 2000. – Vol. 106. – P. 346–349.
22. Oral immunotherapy for IgE mediate cow's milk allergy: a systematic review and metaanalysis / J. L. Brozek, L. Terracciano, J. Hsu [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2012. – Vol. 42(3). – P. 363–374.
23. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy / A. D. Buchanan, T. D. Green, S. M. Jones [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 119. – P. 199–205.
24. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children / A. W. Burks, S. M. Jones, R. A. Wood [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367(3). – P. 233–243.
25. Capristo C. Environmental prevention in atopic eczema dermatitis syndrome (AEDS) and asthma avoidance of indoor allergens / C. Capristo, I. Romei, L. Boner // Allergy. – 2004. – Vol. 3, № 53. – P. 60–69.
26. Civelek E. Prevalence, burden and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10–11 years: a national multicenter study / E. Civelek, U. M. Sahiner, H. Yuksel // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 21, № 4. – P. 270–277.
27. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy / A. T. Clark, S. Islam, Y. King [et al.] // Allergy. – 2009. – № 64(8). – P. 1218–1220.
28. Egidio Barbi. Food Allergy: From the of Loss of Tolerance Induced by Exclusion Diets to Specific Oral Tolerance Induction. Recent Patents on Inflammation / Barbi Egidio, Irene Berti, Giorgio Longo // Allergy Drug Discovery. – 2008. – Vol. 2. – P. 212–214.
29. Harris J. Environmental associations with exczema in erly life / J. Harris, P. Cullinan, H. Williams [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2004. – № 144. – P. 795–804.
30. Iliescu C. Specific oral immunotherapy versus allergen avoidance for food allergy in children: systematic review and meta-analysis (update). From Food Allergy and Anaphylaxis Meeting (FAAM 2013) Nice, France, 7–9 February 2013 / C. Iliescu, C. Lamotte, C. Preda // Clinical and Translational Allergy. – 2013. – Vol. 3, Suppl. 3. – P. 2.
31. Udompataikul M. Comparativ trial of 5 dexpanthenol in water-in-oil formulation with 1 hydrocortisone ointment in the treatment of childhood atopic dermatitis: A Pilot Study / M. Udompataikul, D. Limpa-O-Vart // J. Drugs Dermatol. – 2011. – Vol. 1, № 11 (3). – P. 366–374.

Отримано 24.06.14

### ПРИСТОСУВАННЯ ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ ДО НАВЧАЛЬНИХ НАВАНТАЖЕНЬ В ЙОДОДЕФІЦИТНОМУ РЕГІОНІ

ПРИСТОСУВАННЯ ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ ДО НАВЧАЛЬНИХ НАВАНТАЖЕНЬ В ЙОДОДЕФІЦИТНОМУ РЕГІОНІ – У результаті проведеного дослідження виявлено значну поширеність порушення процесів адаптації серед дітей молодшого шкільного віку в йододефіцитному регіоні до навчальних навантажень.

ПРИСПОСОБЛЕННЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА УЧЕБНИХ НАГРУЗОК В ЙОДДЕФИЦИТНЫХ РЕГИОНАХ – В результате проведенного исследования выявлена значительная распространенность нарушения процессов адаптации детей младшего школьного возраста в йододефицитном регионе к учебным нагрузкам.

ADAPTATION OF CHILDREN OF PRIMARY SCHOOL AGE TO THE EDUCATIONAL LOADS IN IODINE DEFICIENCY REGION – As a result of the study found high prevalence of disturbance of adaptation among primary school children in iodine deficiency region in training loads.

**Ключові слова:** йодний дефіцит, молодші школярі, адаптація, фізичний розвиток, інтелектуальний розвиток, автономна нервова регуляція.

**Ключевые слова:** йодный дефицит, младшие школьники, адаптация, физическое развитие, интеллектуальное развитие, автономная нервная регуляция.

**Key words:** iodine deficiency, younger students, adaptation, physical development, cognitive development, autonomic nervous regulation.

Дефіцит йоду за останні роки набув гострого соціального значення і став одним із пріоритетних проблем медицини для багатьох країн світу, в тому числі й для України [1]. Загальна увага до дефіциту йоду зумовлена не стільки його поширеністю, скільки негативними наслідками для фізичного, інтелектуального розвитку та стану здоров'я зростаючого покоління [2]. Діти найбільш чутливі до йодного дефіциту в певні періоди індивідуального розвитку, для яких характерні дозрівання нервових, ендокринних, імункомпетентних та інших структур дитячого організму, що супроводжується зниженням адаптаційних можливостей. А це, у свою чергу, може призвести до появи ряду паталогічних станів, спектр яких досить широкий і залежить від віку, в якому вони виникають [3].

Метою даної роботи було проведення обстеження 243-х дітей молодшого шкільного віку на початку, в середині й наприкінці навчального року на базі Тернопільської спеціалізованої загальноосвітньої школи з використанням фізіологічних, психофізіологічних, біохімічних методів дослідження. Школярів поділили на дві групи з урахуванням йодної забезпеченості: першу групу склали діти з нормальним вмістом йоду в сечі (контрольна група), другу – школярі з дефіцитом йоду в сечі (дослідна група).

Встановлено, що серед дітей 1–4-х класів 61 % без йододефіциту, а 39 % учнів з дефіцитом йоду. При пальпації щитоподібна залоза серед школярів 1–4-х класів у 39 % виявлено зоб I ступеня. Всім обстеженим дітям та їх батькам було запропоновано анкету з метою з'ясування дефіциту певних продуктів, йодованої солі, йодовмісних препаратів у їх харчовому раціоні. Аналіз от-

риманих результатів засвідчив, що школярі з йододефіцитом споживають на 16 % менше продуктів, багатих на йод, на 25 % менше додають до їжі йодовану сіль, на 22 % менше приймають йодовмісні препарати, порівняно з дітьми, які забезпечені йодом. З результатів проведеного дослідження встановлено, що серед дітей молодшого шкільного віку тільки 25 % можна вважати здоровими. Доведено, що діти молодшого шкільного віку з йододефіцитом хворіють у два рази частіше на гостру респіраторну вірусну інфекцію, ніж діти, які забезпечені йодом. З'ясовано, що в учнів молодшого шкільного віку з дефіцитом йоду виявлено уповільнення фізичного розвитку (дефіцит росту, маси й окружності грудної клітки). Йододефіцит у дітей призводить до збільшення частини їх із дисгармонійним фізичним розвитком порівняно з дітьми із нормальним забезпеченням йоду. На підставі показників варіабельності серцевого ритму з'ясовано, що регуляція серцевої діяльності школярів молодшого шкільного віку з дефіцитом йоду має нижчі адаптаційні можливості. У дітей з нормальним вмістом йоду упродовж навчального року переважає парасимпатичний відділ нервової системи, тоді як у школярів з дефіцитом йоду протягом навчального року домінував вплив симпатичної нервової системи. Не готових до системного навчання (з низьким рівнем інтелектуального розвитку) виявлено в чотири рази більше серед дітей з дефіцитом йоду, порівняно зі школярами, які нормально забезпечені йодом. Доведено, що вищі психічні функції, такі, як сприйняття, увага, пам'ять, мислення у дітей молодшого шкільного віку з йододефіцитом мають низький рівень на початку, в середині й наприкінці навчального року, порівняно з учнями, організм яких був забезпечений йодом. Доведено, що під впливом педагогічних навантажень до кінця навчального року знижуються сприйняття, стійкість уваги, пам'ять, мислення. Школярі молодшого шкільного віку з дефіцитом йоду мають низьку успішність.

Таким чином, у результаті проведеного дослідження виявлено значну поширеність порушення процесів адаптації серед дітей молодшого шкільного віку в йододефіцитному регіоні до навчальних навантажень. В учнів з дефіцитом йоду, порівняно зі школярами, які належним чином забезпечені йодом, сповільнений фізичний розвиток, переважають симпатичні впливи, частіше хворіють на ГРВІ, знижені вищі адаптаційні реакції.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Єрохіна О. І. Особливості фізичного, інтелектуального розвитку та психоемоційного стану дітей, що постійно мешкають в регіоні легкої йодної ендемії / О. І. Єрохіна // Современная педиатрия. – 2008. – № 3 (20). – С. 18–21.
2. Who and ICCIDD. Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. – Bulletin WHO, 1997. – 75 р.
3. Миронюк Н. І. Вплив йодного дефіциту на показники фізичного розвитку та його гармонійності у дітей шкільного віку / Н. І. Миронюк, І. Ю. Федчишин // Ендокринологія. – 2008. – Т. 13. № 2. – С. 191–197.

Отримано 17.06.14

### ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТРАСТНОЇ ЧУТЛИВОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ РОБОТИ ЗА МОНІТОРОМ КОМП'ЮТЕРА

**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТРАСТНОЇ ЧУТЛИВОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ РОБОТИ ЗА МОНІТОРОМ КОМП'ЮТЕРА** – У статті висвітлено результати дослідження контрастної чутливості в осіб молодого віку з еметропічною та міопічною рефракцією. Встановлено її зниження в процесі роботи за персональним комп'ютером.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТРАСТНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ РАБОТЫ ЗА МОНИТОРОМ КОМПЬЮТЕРА** – В статье отражены результаты исследования контрастной чувствительности у лиц молодого возраста с эметропической и миопической рефракцией. Установлено снижение контрастной чувствительности в процессе работы за персональным компьютером.

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CONTRAST SENSITIVITY DEPENDING ON THE DURATION WORK AT THE COMPUTER** – The article deals results of a study of contrast sensitivity in young adults with emetropy and myopic refraction. It was determined a reduction of contrast sensitivity during the work process at the personal computer.

**Ключові слова:** контрастна чутливість, зорове навантаження, персональний комп'ютер.

**Ключевые слова:** контрастная чувствительность, зрительная нагрузка, персональный компьютер.

**Key words:** contrast sensitivity, visual load, personal computer.

**ВСТУП** Інформатизація сучасного суспільства за допомогою комп'ютерної техніки та зростання темпу людського життя сприяє напруженій діяльності більшості адаптаційних механізмів [1]. Значною мірою це стосується зорового аналізатора, оскільки він сприймає та переробляє велику частину сенсорної інформації, що надходить до нього. Разом із вдосконаленням комп'ютерної техніки збільшується кількість людей, які використовують її під час навчання, на роботі та вдома. Це є причиною значного збільшення навантаження на зір та розвитку порушень рефракції.

У користувачів комп'ютерів часто спостерігаються патології органа зору, серед них аномалії рефракції і перш за все короткозорість (24–46 %) та функціональні зміни зорової системи в осіб без порушення зорового сприйняття [2]. У сучасних напружених умовах зорової роботи з розвитком комп'ютеризації, великим об'ємом надходження інформації та збільшенням кількості професій, пов'язаних із роботою за екраном монітора на близькій віддалі, кількість короткозорих людей збільшується у всіх розвинувтих країнах [3]. У найближчому майбутньому, за оцінками спеціалістів, не очікується зниження поширення міопії у зв'язку з ростом рівня освіти та інтелектуального потенціалу, які супроводжуються збільшенням навантаження на орган зору. Серйозною проблемою є поява за відеодисплейними терміналами молодих людей з аномаліями рефракції, кількість яких з кожним роком зростає та виникнення пізно набутої короткозорості у користувачів комп'ютерів.

Метою було вивчення впливу безперервного одного та двогодинного зорового навантаження за моніто-

ром комп'ютера на зміни контрастної чутливості в осіб молодого віку з еметропічною та міопічною рефракцією.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** У дослідження було залучено 120 студентів-волонтерів віком 17–19 років, які не мали професійного досвіду роботи за комп'ютером зі збереженим біокулярним зором. Усіх обстежених поділили на дві групи. У першу групу (група контролю) ввійшло 60 молодих людей з еметропічною рефракцією, гостротою зору не нижче 1,0 та без скарг з боку органа зору. В другу групу було залучено осіб з міопічною рефракцією слабкого ступеня та гостротою зору нижче 0,9. Усі студенти працювали за сучасними рідкокристалічними моніторами. Умови для проведення дослідження відповідали санітарно-гігієнічним вимогам [4]. Визначення контрастної чутливості за спеціальною методикою [5] проводили до і після зорового навантаження за комп'ютером.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Контрастна чутливість (КЧ) забезпечує якісне сприйняття об'єктів зовнішнього світу та характеризує здатність ока сприймати слабкі зміни в освітленості між суміжними поверхнями. Проведене визначення КЧ виявило, що здатність ока зберігати вихідну гостроту зору при зниженні контрастності оптичних відрізняється у молодих людей із різним станом оптики ока та змінюється залежно від тривалості зорового навантаження за монітором комп'ютера.

Застосований спосіб контрастометрії дає можливість дослідити контрастну чутливість з точністю 0,2–0,8 % [6]. При інтерпретації результатів визначення контрастної чутливості ока слід враховувати, що менші величини показників свідчать про вищу контрастну чутливість, а більші – про нижчу.

За даними, наведеними на рисунку 1, можна відмітити, що у досліджуваних першої та другої груп показники КЧ відрізняються на початку дослідження.

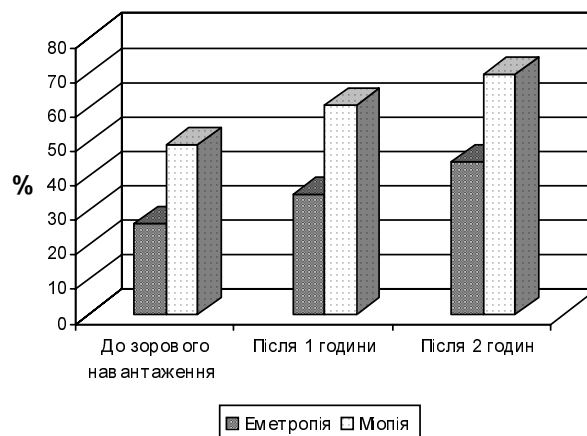


Рис. 1. Зміни контрастної чутливості під впливом зорового навантаження.



Величина контрастності оптичного типу, при якій досліджували першої групи могли його точно розпізнати, була суттєво вищою, ніж у другій групі. Таким чином, отримані результати свідчать про те, що на початку обстеження КЧ у осіб з міопією була на 23 % нижчою, ніж в еметропів. Це підтверджує факт пониження гостроти зору при короткозорості, що пов'язане із порушенням заломлення світла в оптичній системі ока.

Як видно з наведених вище результатів, одногодинна тривалість читання тексту за комп'ютером у студентів з еметропічною рефракцією супроводжувалась зниженням КЧ на 34 % на обох очах порівняно з вихідними значеннями. На цьому етапі дослідження у другій групі осіб також встановлено, що показник КЧ перевищив такий в обстежених з нормальним зоровим статусом на 58,2 % на обох очах.

Отримані результати після збільшення тривалості зорової роботи на одну годину свідчать про те, що основним напрямком зміни КЧ є її зниження. Так, у еметропів показник відчуття контрастності перевищив такий після одногодинного зорового навантаження на 35 %.

Так як зоровий аналізатор виконує багато зайвої роботи для сприйняття і оцінювання ступінчастих і дискретних елементів рідкокристалічного зображення у звичайному режимі роботи, тому в осіб з аномаліями рефракції невідповідність зорових можливостей характеру навантаження проявляється найпомітнішими змінами контрастної чутливості. Так, при визначенні КЧ на другому етапі в обстежених з міопією слабкого ступеня встановлено її збільшення, порівняно з даними після двогодинного навантаження у еметропів, на 63,4 % на обох очах.

Таким чином, встановлено порушення показника відчуття контрастності, що виражається його зниженням та свідчить про зменшення можливості успішного виконання зорової роботи за монітором. Отримані результати узгоджуються з висновками науковців про те, що тривалий і частий контакт з дисплеями може призводити до формування системи сприйняття контрасту зі зниженими можливостями, що, у свою чергу, супроводжується зменшенням зорових функцій [7, 8].

**ВИСНОВКИ** Визначення контрастної чутливості зорового аналізатора свідчать про її зниження у двох групах студентів впродовж усіх етапів дослідження. Проте в молодих людей з аномалією рефракції показник відчуття контрастності зазнає більших змін, ніж у студентів з еметропією. Таким чином, основним напрямком зміни показників контрастної чутливості після зорових навантажень є їх зниження, що підтверджує негативний вплив безперервної роботи за монітором комп'ютера на функцію сприйняття контрасту.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Куркчи О. Э. Оценка влияния факторов, возникающих в процессе работы за персональными компьютерами, используемыми в обучении у студентов, на состояние здоровья / О. Э. Куркчи, С. Г. Яценко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2007. – № 2. – С. 219–221.
2. Восстановительная офтальмология / под ред. А. Н. Разумова, И. Г. Овечкина. – М. : Воентехиздат, 2006. – 96 с.
3. Pan C. W. Worldwide prevalence and risk factors for myopia / C. W. Pan, D. Ramamurthy, S. M. Saw // Ophthalmic. Physiol. Opt. – 2012. – Vol. 32, № 1. – P. 3–16.
4. 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.
5. Пат. 66125 А Україна. А 61 В 3/02, А 61 В 3/028, А 61 В 3/032, А 61 В 3/036, А 61 В 3/06. Спосіб визначення контрастної чутливості ока / Сенякін Д. О., Вадзюк С. Н., Ваврищук Т. А.; заявник і патентовласник Тернопільська державна медична академія імені І. Я. Горбачевського. – № 2003087178; заявл. 01.08.03; опубл. 15.04.04. Бюл. № 4.
6. Вадзюк С. Н. Вікові особливості зорових функцій у школярів / С. Н. Вадзюк, Т. А. Ваврищук; за ред. В. Г. Шевчука. – Тернопіль : Воля, 2004. – 68 с.
7. Кочина М. Л. Динамика контрастной чувствительности подростков при визуальной нагрузке / М. Л. Кочина, А. В. Яворский // Світ медицини та біології. – 2013. – № 4. – С. 37–41.
8. Особенности временной контрастной чувствительности к хроматическим стимулам у детей и лиц молодого возраста с различной клинической рефракцией / М. А. Аливердиева, Е. Н. Иомдина, Ж. Н. Иващенко [и др.] // Глаз. – 2011. – № 2. – С. 2–6.

Отримано 19.06.14



©Ю. П. Харченко, І. В. Юрченко, С. А. Єрьоменко  
Одеський національний медичний університет

### ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ РОТАВІРУСНОЇ ДІАРЕЇ У ДІТЕЙ

**ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ РОТАВІРУСНОЇ ДІАРЕЇ У ДІТЕЙ** – Під спостереженням перебувало 3607 дітей у віці від 9 днів до 5 років з діагнозами гострого гастроентериту і гострого гастроентероколіту. Діарейний синдром спостерігався у 97,4 %, блювання – в 87,2 %, катаральні явища – у 64,8 % випадків. Захворювання в дітей викликали основні п'ять генотипи ротавірусу (G1P8, G2P4, G3P8, G4P8, G9P8). Клінічні маніфестації ротавірусної інфекції тісно корелюють з показниками лейкограми, ШОЕ та вираженням метаболічного ацидозу. Найбільша тривалість діареї спостерігалася у пацієнтів, у яких ротавірусний гастроентерит був викликаний штамом з генотипом G1P8 (частіше зустрічався у дітей старше 2-х років ( $t=3,4$ ;  $p<0,01$ )). Розроблено схему прогнозування перебігу ротавірусного гастроентериту, включаючи наявність мікст-інфекції, для визначення тяжкості патологічного процесу за спеціально розробленою шкалою.

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ РОТАВИРУСНОЙ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ** – Под наблюдением находилось 3607 детей в возрасте от 9 дней до 5 лет с диагнозами острого гастроэнтерита и острого гастроэнтероколита. Диарейный синдром наблюдался у 97,4 %, рвота – в 87,2 %, катаральные явления – в 64,8 % случаев. Заболевание у детей вызвали основные пять генотипы ротавируса (G1P8, G2P4, G3P8, G4P8, G9P8). Клинические манифестации ротавирусной инфекции тесно коррелируют с показателями лейкограммы, СОЭ и выражением метаболитического ацидоза. Наибольшая продолжительность диареи наблюдалась у пациентов, у которых ротавирусный гастроэнтерит был вызван штаммом с генотипом G1P8 (чаще встречался у детей старше 2-х лет ( $t = 3,4$ ;  $p < 0,01$ )). Разработана схема прогнозирования течения ротавирусного гастроэнтерита, включая наличие микст-инфекции, для определения тяжести патологического процесса по специально разработанной шкале.

**PROGNOSIS OF ROTAVIRUS DIARRHOEA IN CHILDREN** – Under examination were 3607 children aged from 9 days to 5 years with the diagnosis of acute gastroenteritis and acute gastroenterocolitis. Diarrhoeal syndrome was observed in 97.4 %, vomiting 87.2 %, catarrhal phenomena in 64.8 % cases. The disease in children are caused by the main five rotavirus genotypes (G1P8, G2P4, G3P8, G4P8, G9P8). Clinical manifestation of rotavirus infection is closely correlated with indicators of leucogramma, ESR and intensity of metabolic acidosis. The longest duration of diarrhea was observed in patients who rotavirus gastroenteritis was caused by a strain with genotype G1P8 (common in children older than 2 years ( $t=3.4$ ;  $p<0.01$ )). Scheme developed for predicting the course of rotavirus gastroenteritis, including the availability of mistifikatsii, to determine the severity of the pathological process on the specially developed scale.

**Ключові слова:** діти, ротавірусний гастроентерит, прогнозування тяжкості перебігу.

**Ключевые слова:** дети, ротавирусный гастроэнтерит, прогнозирование тяжести.

**Key words:** children, rotavirus gastroenteritis, prediction of severity.

**ВСТУП** Щорічно у світі ротавірус є причиною гострої діареї в одній третині випадків. Ротавіруси групи А є найчастішим етіологічним фактором тяжкого перебігу гастроентериту в дітей молодшого віку в усьому світі [1]. Щороку реєструється понад 138 млн випадків ротавірусного гастроентериту, при цьому в 111 млн випадків інфекція має легкий перебіг і діти лікуються вдома, 25 млн дітей мають середній ступінь тяж-

кості перебігу та дітям необхідна амбулаторна допомога. Приблизно у 2 млн дітей раннього віку ротавірусна інфекція є причиною госпіталізації і відзначається близько 600 тис. летальних випадків у дітей віком до 5 років, при цьому до 80 % випадків смертей припадає на країни, що розвиваються [2, 3]. Однак епідеміологічні дослідження показали, що і в економічно розвинених країнах ця проблема стоїть гостро [3]. У країнах Європи щорічно реєструється до 3,6 млн випадків ротавірусної інфекції серед дітей у віці до 5 років. У домашніх умовах отримують лікування 2,8 млн дітей, 700 тис. необхідна амбулаторна допомога і 87 тис. дітей з ротавірусним гастроентеритом потребують госпіталізації у зв'язку з тяжким перебігом захворювання. Летальні випадки у дітей в країнах Європи спостерігалися, коли діти протягом 3–4 діб отримували регідраційну допомогу вдома, але її інтенсивність була неадекватною, а тяжкість стану дітей не була вчасно оцінена [2]. Наслідками тяжкого перебігу ротавірусної інфекції може бути дегідратація, електролітний дисбаланс, гіповолемія. В Україні на частку ротавірусної інфекції припадає від 35 до 75 % усіх випадків гострих кишкових інфекцій [4]. Показники захворюваності в окремі роки коливалися від 0,94 до 3,18 на 100 тис. населення. Однак реальна захворюваність на гострий гастроентерит ротавірусної етіології значно перевищує ці показники із-за обмежень вірусологічного обстеження, а при змішаних вірусно-бактеріальних інфекціях зазвичай обмежуються визначенням тільки бактеріального збудника [4, 5].

Таким чином, розробка алгоритмів прогнозування тяжкості перебігу ротавірусної інфекції, як у вигляді моно-, так і мікст-інфекції залишається актуальним науковим завданням.

Метою дослідження була розробка методу прогнозування тяжкості перебігу ротавірусного гастроентериту в дітей.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Під спостереженням знаходилося 3607 дітей у віці від 9 днів до 5 років, госпіталізованих в Одеську міську клінічну інфекційну лікарню з діагнозами гострого гастроентериту і гострого гастроентероколіту із 2007 до 2010 рік. Усіх дітей обстежено згідно з чинним клінічним протоколом. Діагноз ротавірусної інфекції ставили на підставі сукупності клінічних, епідеміологічних даних, результатів параклінічних та бактеріологічних досліджень та даних ІФА (виявлення антигену ротавірусу штаму А). Матеріал для дослідження збирали в першу добу надходження дитини в стаціонар, рідше на другу добу, з метою виключення внутрішньолікарняної інфекції. Зразки фекалій збирали в одноразові пластикові контейнери об'ємом 2–3 мл при госпіталізації пацієнтів у відділення стаціонару. Бактеріологічні дослідження виконували в спеціалізованій лабораторії міської інфекційної лікарні (м. Одеса). Обстеження на ротавірусний антиген було одноразовим. Його визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА). Для постановки реакції ІФА були

використані тест-системи "IDEIA Rotavirus" і "ProSpecT Rotavirus", виробник "Dako Diagnostics Ltd" (Великобританія). Ротавіруси групи А у зразках фекалій визначалися імунопробою "ProSpecT Ttm Rotavirus Microplate" (США). Для тесту використовували поліклональні антитіла для виявлення групи специфічних протеїнів, що містять головний внутрішній капсид протеїн, присутній в ротавірусах групи А. Генотипування ротавірусу групи А здійснювалося методом ПЛР у референс-лабораторії Європейського регіонального бюро ВООЗ. Статистична обробка проводилася методами дисперсійного, кореляційного і регресійного аналізів за допомогою програмного забезпечення Excel MS Office (США).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Для ротавірусної інфекції були характерні такі клінічні прояви: кишкові розлади (100 % випадків), діарея (97,4 %), блювання (87,2 %), біль у животі (35 %), здуття і бурчання в кишечнику (60 %), болючість при пальпації; катаральні явища (64,8 %), підвищення температури тіла до 38 °С (83,3 %), симптоми інтоксикації: слабкість, млявість (85,4 %), порушення сну й апетиту (98,1 %), ознаки дегідратації. У більшості випадків ротавірусний гастроентерит при легкому перебігу супроводжувався рясними водянистими випороженнями жовтого або жовто-зеленого кольору в 76,2 % випадках (іноді випороження були кашкоподібні – 33,8 % випадків). Середня тривалість діарейного синдрому склала (2,98±0,14) дня. Частота випороження у 76,7 % випадків не перевищувала 5 разів на добу. Блювоту реєстрували у 86,8 % випадків з частотою до 5 разів на добу в 51,5 %. Середня тривалість даного симптому склала (2,18±0,13) дня. При середньотяжкому перебігу ротавірусного гастроентериту блювоту спостерігали у 77,2 % дітей, частота якої у 74,6 % була більше 5 разів на добу. Середня тривалість симптому склала (3,4±0,15) дня. Діарея при середньотяжкій формі хвороби характеризувалася появою рідкого випороження у 100 % випадків, середня тривалість діареї склала (3,21±0,15) дня. Частота випороження у 82,9 % спостережень

перевищувала 5 разів на добу. Невелику кількість слизу в калі реєстрували у 63,8 % дітей (середня тривалість симптому (2,31±0,11) дня). При дослідженні кореляційних взаємовідношень встановлено, що клінічні маніфестації ротавірусної інфекції, зокрема вираження дегідратації і діарейного синдрому, тісно корелюють з показниками лейкограми, ШОЕ та вираженням метаболічного ацидозу. Причиною цього можна вважати відносну гіповолемію та вираження катаболічних процесів, які зумовлені втратою рідини й електролітів, а також зниженням ємкості циркулюючого пулу формених елементів крові. Слід зазначити, що наявність супутньої бактеріальної інфекції обтяжувала перебіг ротавірусної інфекції, але наявність умовно-патогенної флори практично не впливала на клінічні прояви захворювання. Вираження лімфоцитопенії є важливою прогностичною ознакою, що відображає тяжкість клінічного перебігу ротавірусної інфекції. Дані моніторингу за ротавірусами свідчать, що захворювання у дітей викликаються основними п'ятьма генотипами ротавірусу (G1P8, G2P4, G3P8, G4P8, G9P8). Виявлено зміну лідируючого генотипу протягом дослідження. На початку моніторингу лідируючим був генотип G1P8, який поступився місцем генотипу G4P8. Значний інтерес представляють результати дослідження особливостей клінічного перебігу ротавірусного гастроентериту у хворих з різним генотипом збудника. Найбільшу тривалість діареї спостерігали в пацієнтів, у яких ротавірусний гастроентерит був викликаний штамом з генотипом G1P8. При цьому досліджуючи частоту генотипу G1P8 у дітей різного віку, встановлено, що він значно частіше зустрічався у дітей старших 2 років ( $t=3,4$ ;  $p<0,01$ ). Гендерні відмінності були відсутні ( $p>0,05$ ). Генотипи G4P8, G2P4, G1P8, і G1P4 у дітей різного віку зустрічалися з однаковою частотою. На підставі отриманих даних було розроблено схему прогнозування перебігу ротавірусного гастроентериту, придатну для визначення тривалості діареї і лихоманки протягом всього терміну захворювання (табл.).

**Таблиця. Прогностична шкала перебігу ротавірусного гастроентериту в дітей**

Показник	Оцінка		
	1 бал	2 бали	3 бали
Тривалість діареї	1–2 дні	3–5 днів	більше 5 днів
Тривалість лихоманки	1–2 дні	3–5 днів	більше 5 днів
Наявність патогенної мікрофлори	немає	до 100 КУО/мл	більше 100 КУО/мл
Наявність умовно-патогенної мікрофлори	до 100 КУО/мл	до 1000 КУО/мл	більше 1000 КУО/мл

Запропонований спосіб передбачає проведення рутинного обстеження згідно з діючими Протоколом із додатковим виконанням бактеріологічного дослідження фекальних мас і виділенням патогенної (шигели, сальмонели) і умовно-патогенної (протей, клебсієла) флори, та при наявності мікст-інфекції визначають тяжкість патологічного процесу за спеціально розробленою шкалою. Отримані дані підсумовуються й аналізуються наступним алгоритмом:

- до 3 балів – легкий перебіг;
- до 7 балів – протягом середнього ступеня тяжкості;
- більше 7 балів – тяжкий перебіг.

Застосування зазначеного алгоритму дозволило з точністю 93,6 % спрогнозувати тяжкість перебігу ротавірусної інфекції, у тому числі при мікст-інфекції в дітей.

**ВИСНОВКИ** Провідними клінічними симптомами ротавірусної інфекції є діарея (97,4 %), блювання (87,2 %), катаральні явища (64,8 %), симптоми інтоксикації (93,5 %) і дегідратації.

2. Виявлено п'ять основних генотипів ротавірусу, які викликають захворювання у дітей (G1P8, G2P4, G3P8, G4P8, G9P8).

3. Супутня бактеріальна інфекція обтяжує перебіг ротавірусної інфекції, а наявність умовно-патогенної флори не впливає на клінічні прояви захворювання.

4. Використання бальної оцінки клінічної симптоматики ротавірусного гастроентериту дозволяє спрогнозувати ступінь тяжкості перебігу захворювання у 93,6 % випадків.

**Перспектива подальших досліджень** У перспек-

тиві подальші дослідження пов'язані з продовженням розвитку напрямку розробки діагностичних алгоритмів при ротавірусному гастроентериті з використанням підходів молекулярної епідеміології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Molecular epidemiology of noroviruses associated with acute sporadic gastroenteritis in children: global distribution of genogroups, genotypes and GII.4 variants / T. N. Hoa Tran, E. Trainor, T. Nakagomi [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2013. – Vol. 56(3). – P. 185–193.
2. Rotavirus infection and the current status of rotavirus vaccines / S. C. Chen, L. B. Tan, L. M. Huang, K. T. Chen // *J. Formos. Med. Assoc.* – 2012. – Vol. 111(4). – P. 183–193.
3. Patton J. T. Rotavirus diversity and evolution in the post-vaccine world / J. T. Patton // *Discov. Med.* – 2012. Vol. 13(68). – P. 85–97.
4. Малахов П. С. Эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции в г. Одесса / П. С. Малахов, В. В. Бабиенко // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2010. – № 3. – С. 84–91.
5. Molecular characterization of rotavirus genotypes in immunosuppressed and non-immunosuppressed pediatric patients / L. A. Pereira, C. E. Ferreira, G. D. Turchetto [et al.] // *J. Pediatr. (Rio J.)*. – 2013. – Vol. 89(3). – P. 278–285.

Отримано 29.05.14

## СИНДРОМ КОУНІСА

СИНДРОМ КОУНІСА – У статті коротко наведено літературний огляд гострого коронарного синдрому, що розвивається на тлі алергічної реакції (синдром Коуніса) і включає патогенез, сучасну класифікацію, клінічну картину та принципи лікування. Описаний клінічний випадок синдрому Коуніса, клінічна презентація якого відповідала критеріям нестабільної стенокардії із класичними змінами як електрокардіографічних даних, так і рівня кардіобіомаркерів.

СИНДРОМ КОУНІСА – В статті описан клінічний випадок синдрому Коуніса, который проявлялся типическими симптомами нестабильной стенокардии с классическими изменениями как электрокардиографических показателей, так уровня специфических кардиобиомаркеров. Статья дополнена литературным обзором современных научных исследований на тему острого коронарного синдрома, который развивается на фоне аллергической реакции, включая патогенез, классификацию и принципы лечения.

KOUNIS SYNDROME – The article gives short literature review of acute coronary syndrome, which develops due to allergic reaction (Kounis syndrome), pathogenesis, modern classification, clinical manifestation and principal of management. The clinical case of Kounis syndrome was described. The clinical presentation of case met the criteria for unstable angina with classic electrocardiographic changes data and kardiobiomarkers level.

**Ключові слова:** алергічна реакція, нестабільна стенокардія, гострий коронарний синдром, синдром Коуніса.

**Ключові слова:** аллергическая реакция, нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром, синдром Коуниса.

**Key words:** Kounis syndrome, unstable angina, allergic reaction.

За даними сучасних наукових джерел, від 10,0 до 35,0 % усього населення світу страждає від алергічних захворювань [2, 15]. Лише при звичайному харчуванні протягом доби людина отримує в середньому близько 120 потенційних харчових алергенів [15]. Чільне місце серед етіологічних варіантів алергій займає харчова алергія, проте неухильно росте частка медикаментозних алергій, що часто ускладнює підбір оптимальної терапії [2, 15]. Враховуючи приріст за останні роки як частоти гострого коронарного синдрому (ГКС), так алергічних захворювань, таке поєднання патологій є актуальним у практиці лікаря, а знання клініко-діагностичних особливостей дозволить більш диференційовано підходити до лікування таких хворих. Клінічна маніфестація ішемії міокарда, що супроводжується алергічними реакціями або розвивається на тлі алергії (гіперсенсibiliзації) описана в кардіологічній літературі як синдром Коуніса (СК) або алергічний інфаркт міокарда (ІМ)/ нестабільна стенокардія [7]. Вперше відомості про ІМ, що виник після алергічної реакції на пеніцилін, було описано в 1950 році. У 1991 році “раптове виникнення болю за груднинною в поєднанні з алергічними реакціями, що підтверджувалося клінічними й лабораторними критеріями гострого коронарного синдрому, який спричинили медіатори алергічного запалення і був результатом “анафілаксії”, описали N. G. Kounis, G. M. Zavras і назвали СК [8]. Коронароспазм при СК зумовлений надмірною активацією небезпечних клітин у тканині міокарда, масивна дегрануляція яких приводить

до вивільнення великої кількості прозапальних медіаторів (гістаміну, протеаз, лейкотрієнів, простагландинів, фактора агрегації тромбоцитів). Прозапальні агенти викликають каскад патофізіологічних реакцій, що клінічно проявляється ознаками ГКС [1, 7]. У літературі описано випадки СК, що причинами алергії в більшості були екзогенні фактори – харчові продукти, укуси комах, лікарські засоби. Зустрічаються відомості про виникнення типової клініки ГКС із його наступною ЕКГ-маніфестацією після використання медикаментозних середників (пеніцилін, ланзопразол, аспірин, левофлоксацин, цефазолін, декстран-40, йодовмісні засоби для контрастування та ін.) [2]. У сучасній літературі виділяють три типи (клінічні варіанти) СК: I тип – патогенетично пов'язаний із коронароспазмом на тлі алергічної реакції у хворих з атеросклеротично незміненими коронарними артеріями, без факторів кардіоваскулярного ризику (КВР) й історії серцево-судинних захворювань [14]. При цьому клінічному варіанті СК переважно розвивається ГКС із кардіографічними ознаками ішемії без підвищення рівня кардіоензимів та тропонінів або ж, рідше, прогресуючий коронароспазм завершується ІМ, що супроводжується елевацією кардіомаркерів. II тип проявляється болем за грудниною із супутньою маніфестацією алергії внаслідок коронароспазму/тромбозу в пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), підтвердженою як клініко-анамнестично, так ангіографічно [13]. Клінічно цей варіант може перебігати як ішемія без пошкодження міокарда, так і розвитком некрозу серцевого м'яза при ерозії або розриві атеросклеротичної бляшки, що зустрічається частіше порівняно з I типом СК. III варіант СК (drug-elution stent thrombosis) включає випадки тромбозів стентів, причому при гістологічному дослідженні таких тромбів виявляють велику кількість еозинофілів та небезпечних клітин, що підтверджує алергічну природу тромбоворення після стентування [9, 10]. Патогенетично III тип СК є алергічною реакцією на компоненти стентів (нікель, полімерне покриття, різноманітні медикаментозні наповнювачі, що мають протизапальні, імуносупресорні та антипроліферативні властивості). Як правило, клінічна картина СК включає симптоми алергії та ГКС. Найтипівішими є раптова поява тиснучого або пекучого болю за грудниною, задишки, тахікардії або брадикардії, запаморочення, аритмії, гіпотензії, тошноти, блювоти, діареї, блідості шкіри, кровивниці, шкірного свербіжжю, пітливості [4, 12]. Найчастішими ЕКГ-ознаками СК є депресія чи елевація ST-T сегмента, інверсія зубця Т, зниження вольтажу зубця R, порушення AV-провідності, аритмії. Запорукою правильного діагнозу є правильно зібраний анамнез з акцентом на алергологічний статус. Диференційну діагностику доцільно проводити із нестабільною стенокардією (включаючи стенокардію Принцметала), синдромом Такоцубо (Takotsubo cardiomyopathy – стресова кардіоміопатія, викликана коронароспазмом, індукованим катехоламінами, з акінезією апікальної та/чи передньобочкової



стінки ЛШ, і гіперкінезом базальної частини серця [3], що клінічно проявляється також болем у грудній клітці, ЕКГ-змiнами, типовими для ішемії міокарда, та елевацією кардімаркерів у сироватці крові на фоні коронарографічно підтвердженої відсутності стенозу коронарів унаслідок атеросклеротичного процесу) [5, 6, 11].

У даній роботі представлено клінічний випадок СК у пацієнтки 60-ти років, яку доставила бригада швидкої допомоги у відділення невідкладних терапевтичних станів Тернопільської міської лікарні швидкої допомоги із проявами алергії за типом набряку Квінке. Явища свербежу шкіри та набряку обличчя, утруднене дихання, хвора відмітила раптово, після споживання кондитерської здоби. Бригада швидкої допомоги здійснила ряд заходів, спрямованих на усунення проявів алергії (преднізолон 30 мг внутрішньовенно, розчин димедролу 1 % – 1 мл). Проте стан покращився незначно, наростала задишка, серцебиття, з'явилися відчуття тиснучого болю за грудниною з іррадіацією в обидві верхні кінцівки, відчуття страху смерті, холодний піт і хвору було госпіталізовано у відділення невідкладних терапевтичних станів. З анамнезу відомо, що у пацієнтки артеріальний тиск підвищений впродовж 10 років, гіпотензивну терапію проводили лізиноприлом 10 мг на добу. Біль за грудниною раніше виникав лише на тлі гіпертонічного кризу, при звичайному фізичному навантаженні нападів стенокардії не було.

Об'єктивно на час госпіталізації: стан хворої тяжкий, при свідомості, адекватно відповідає на запитання. Задовільного живлення. Шкірні покриви вологі, бліді, на шкірі обличчя та верхній частині тулуба спостерігають висипку плямисто-зливного характеру, виражений набряк обличчя та шиї, утруднене дихання. Температура тіла 36,7 °С. Пульс аритмічний, задовільного наповнення, частота 110–130 уд. за 1 хв, АТ– 140/90 мм рт. ст. Аускультативно – діяльність серця аритмічна, екстрасистолія, тони дещо ослаблені. ЧД – 24

хв, аускультативно – в легенях жорстке дихання з обох сторін. Живіт звичайної форми, при пальпації неболючий, печінка дещо побільшена, на 1 см виступає з-під краю реберної дуги, край еластичний, неболючий. Симптом Пастернацького (-) з обох боків, набряки на нижніх кінцівках відсутні.

Попередній діагноз: ангіоневротичний набряк (набряк Квінке). ІХС. Гострий коронарний синдром.

Після проведеного обстеження встановлено: відсутність патологічних змін у загальному аналізі крові та сечі. Рівень тропоніну крові 0,25 мкг/л (N – 0–0,1 мкг/л). ЕКГ – на момент госпіталізації (8.03.2013 р., (рис.): синусова тахікардія, ЧСС – 120/хв, часта суправентрикулярна екстрасистолія. Гостра блокада передньої гілки ЛНПГ. Ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. Через 12 год після госпіталізації стан хворої погіршився, наростала загальна слабкість, задишка, серцебиття, пітливість, спостерігалась лабільність АТ. ЕКГ в динаміці (9.03.2013 р.), з'явилася інверсія зубця Т в I, aVL, V1, V2, V3 – синусовий ритм, ЧСС – 87/хв. Інтервал Q-T – 458 мс. (вікова норма 0,282 – 0,422). ЕХО: правий шлуночок – 2,25 см, міжшлуночкова перегородка – 1,30, кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка – 1,28 см, стінка ЛШ – 1,28 см, фракція викиду – 49–52 %, ліве передсердя – 4,21 см. Невиражена гіпокінезія в ділянці перегородки та верхівки. Діастолічна дисфункція I типу.

На основі даних обстеження встановлено клінічний діагноз: ІХС – гострий інфаркт міокарда без зубця Q в ділянці передньої стінки ЛШ та перегородки (від 8.03.2013 р.). Гостра блокада передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса (від 8.03.2013 р.). Транзиторна суправентрикулярна екстрасистолія (від 8.03.2013 р.). ГСН Killip II (8.03.2013 р.)/гіпертонічна хвороба, II стадія, ступінь АГ I. Гіпертензивне серце (гіпертрофія лівого шлуночка). СН I ст. Ангіоневротичний набряк (набряк Квінке).

8.03.2013 р.

9.03.2013 р.

11.03.2013 р.

12.03.2013 р.

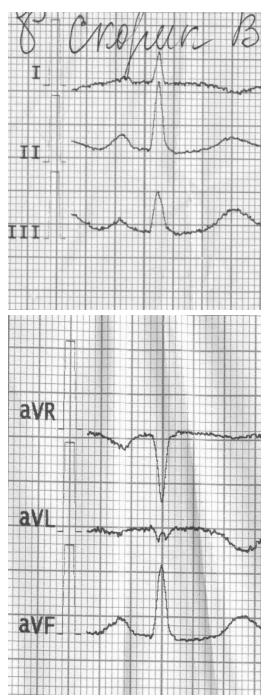
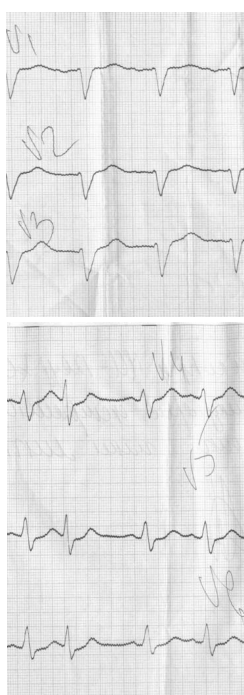
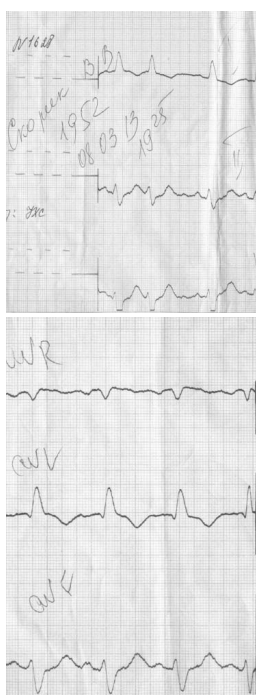


Рис. Динаміка спостереження за хворою з моменту госпіталізації до виписки.



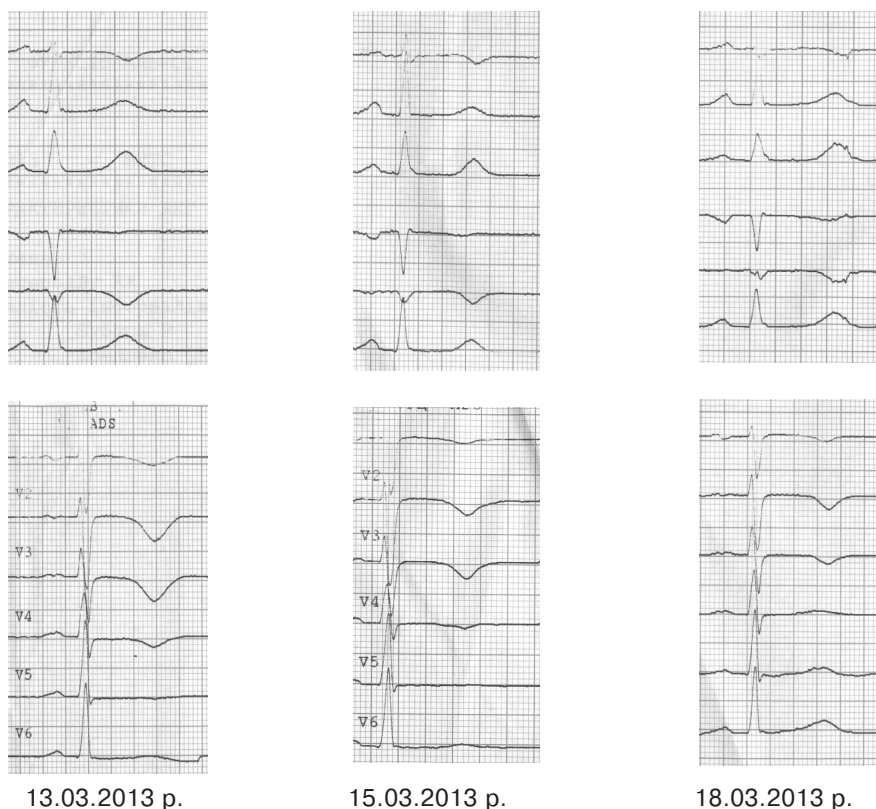


Рис. Динаміка спостереження за хворою з моменту госпіталізації до виписки (продовження).

Проводилось лікування ГКС та алергічної реакції (нітрати, бета-блокатори, статини, еноксипарин, антиагреганти, поляризуюча суміш, антигістамінні засоби). В результаті лікування стан хворої покращився, спостерігалася позитивна ЕКГ-динаміка. Дані холтеровського моніторингу, проведеного перед випискою, засвідчили відсутність ішемічних змін сегмента ST та порушень ритму. Хвору в задовільному стані виписано додому під спостереження сімейного лікаря та кардіолога поліклініки.

Незважаючи на такий невеликий відсоток поширення синдрому Коуніса (2–4 %), практичні лікарі повинні звертати увагу на можливість розвитку гострого коронарного синдрому на тлі алергічних реакцій. Правильна діагностично-лікувальна тактика в даній ситуації дозволить не тільки підібрати адекватну терапію, але й попередити або знизити рівень серцево-судинних ускладнень.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Cardiac anaphylaxis: pathophysiology and therapeutic perspectives / D. Bani, S. Nistri, P. F. Mannaioni, E. Masini // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2006. – Vol. 6. – P. 14–19.
2. Canpolat Upur Allergic reaction to proton pump inhibitor: Pantoprazole induced Kounis syndrome / Upur Canpolat // *International Journal of Cardiology.* – 2012. – Vol. 159(2). – P. 27–28.
3. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases / K. Dote, H. Sato, H. Tateishi [et al.] // *J. Cardiol.* – 1991. – Vol. 21. – P. 203–214.
4. Kounis Syndrome report of 5 cases / V. Gazquez, G. Dalmau, P. Gaiz [et al.] // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 20. – P. 162–165.
5. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review / M. Gianni, F. Dentali, A. M. Grandi [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1523–1529.
6. Kawai S. Guidelines for diagnosis of takotsubo (apical) cardiomyopathy / S. Kawai, A. Kitabatake, H. Tomoike // *Circ. J.* – 2007. – Vol. 71. – P. 990–992.
7. Kounis N. G. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? / N. G. Kounis // *Int. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 110. – P. 7–14.
8. Kounis N. G. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina / N. G. Kounis, G. M. Zavras // *Br. J. Clin. Pract.* – 1991. – Vol. 45. – P. 121–128.
9. Kounis N. G. Coronary stents, hypersensitivity reactions, and the Kounis Syndrome / N. G. Kounis, G. Hahalis, T. C. Theoharides // *J. Intervent. Cardiol.* – 2007. – Vol. 20. – P. 314–323.
10. Kounis N. G. Kounis syndrome should be considered the culprit cause of the most feared stent thrombosis / N. G. Kounis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58. – P. 885.
11. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning / A. R. Lyon, P. S. Rees, S. Prasad [et al.] // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2008. – Vol. 5. – P. 22–29.
12. Min X.U. Kounis syndrome: allergic acute coronary syndrome / X. U. Min // *Chinese Medical Journal.* – 2013. – Vol. 126(13). – P. 2592.
13. Maragkoudakis Spyridon Type 2 Kounis syndrome in an allergic woman: An uncommon presentation of acute coronary syndrome / Spyridon Maragkoudakis // *Journal of Cardiology Cases.* – 2013. – Vol. 8 (13). – P. 176–178.
14. Allergic angina and allergic myocardial infarction: a new twist on an old syndrome / L. A. Nikolaidis, N. G. Kounis, A. N. Gradman // *Can. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 18. – P. 508–511.
15. Allergy / Stephen Holgate, Martin Church, David Broide, Fernando Martinez: November, 2011. – 432 p.

Отримано 26.05.14

## АНАЛІЗ ПОМИЛОК У ДІАГНОСТИЦІ ТА ВЕДЕННІ ХВОРИХ З АТРОФІЯМИ ЗОРОВИХ НЕРВІВ

АНАЛІЗ ПОМИЛОК У ДІАГНОСТИЦІ ТА ВЕДЕННІ ХВОРИХ З АТРОФІЯМИ ЗОРОВИХ НЕРВІВ – Атрофія зорових нервів – тяжка патологія зі значним зниженням зорових функцій. Проведено аналіз медичної документації хворих, які звертаються до офтальмологів відділу нейроофтальмології ДУ "Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова". Проаналізовано найтипівші помилки у діагностиці атрофій зорових нервів різного генезу, а саме: не повний збір анамнезу та скарг хворих, помилки у візометрії та периметрії. Наведено клінічний випадок низхідної атрофії зорових нервів з обговоренням помилок у тактиці діагностики та лікування.

АНАЛИЗ ОШИБОК В ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИИ БОЛЬНЫХ С АТРОФИЯМИ ЗРИТЕЛЬНЫХ НЕРВОВ – Атрофія зрительных нервів – тяжелая патология со значительным снижением зрительных функций. Проведен анализ медицинской документации больных, которые обращаются к офтальмологам отдела нейроофтальмологии ГУ "Институт нейрохирургии имени акад. А. П. Ромоданова НАМНУ". Проанализированы наиболее типичные ошибки в диагностике атрофий зрительных нервів различного генеза, а именно: не полный сбор анамнеза и жалоб больных, ошибки в визометрии и периметрии. Приведен клинический случай нисходящей атрофии зрительных нервів с обсуждением ошибок в тактике диагностики и лечения.

ERROR ANALYSIS IN THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH OPTIC NERVE ATROPHY – Optic nerve atrophy – severe pathology with significant decrease in visual function. Analyzed the medical records of patients who turn to ophthalmologists of the Neurosurgery Institute by A. P. Romodanov. Analyzed the most common errors in the diagnosis of optic nerve atrophy of various origins, namely not a complete medical history and complaints of the patients, errors in visometry and perimetry. Clinical case shows a downward atrophy of optic nerve with discussion of errors in diagnosis and treatment tactics.

**Ключові слова:** атрофія зорових нервів, діагностика, помилки.

**Ключевые слова:** атрофия зрительных нервів, диагностика, ошибки.

**Key words:** optic nerve atrophy, diagnosis, errors.

**ВСТУП** Атрофія зорових нервів (АЗН) – тяжка, інвалідизуюча патологія зі стійким зниженням зорових функцій внаслідок органічної деструкції аксонів гангліозних клітин сітківки та їх мієлінових оболонок. Дана патологія зустрічається в практичній діяльності всіх лікарів-офтальмологів. Чим раніше буде встановлено діагноз і розпочато адекватне лікування, тим більше шансів стабілізувати зорові функції хворого. На жаль, не завжди діагноз атрофії зорових нервів встановлюють своєчасно.

Метою роботи було проаналізувати найтипівші помилки у діагностиці та веденні хворих з атрофіями зорових нервів.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Проведено аналіз медичної документації хворих, які звертаються до нейроофтальмологів відділу нейроофтальмології ДУ "Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМНУ". У 2011 році лікарі-офтальмологи проконсультували 5412 хворих. У 623 (11,51%) було виявлено первинну атрофію зорових нервів. Вторинну атрофію (після застійних дисків зорових нервів) діагностували у 44 хворо-

го (0,81 %). У більшості випадків хворих направляють в інститут з різних лікувальних закладів України. Ми проаналізували найтипівші нейроофтальмологічні помилки при діагностиці атрофій зорових нервів.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

**1. Скарги, збирання анамнезу захворювання.** Надзвичайно важливо для постановки нейроофтальмологічного діагнозу правильно зібрати анамнез захворювання. На жаль, про це дуже часто забувають лікарі-офтальмологи, або анамнез збирають не повно. Аналізуючи амбулаторні картки, записи з історій хвороб та виписні епікризи, дуже рідко зустрічалися повноцінні опитування хворих щодо початку хвороби, супутні захворювання та інші життєво важливі чинники (стреси, шкідливі фактори праці, зловживання алкоголем, тютюнокуріння тощо). Наявність цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, захворювання нирок, тютюнокуріння більше пачки цигарок на день упродовж більше 10 років, хронічні порушення мозкового кровообігу, атеросклеротичні ураження судин, дисметаболический синдром (гіпертензія, ожиріння за абдомінальним типом, дисліпідемія) можуть призводити до порушення кровообігу в системі зорового нерва, що проявляється передньою та задньою ішемічною нейропатіями з розвитком атрофії зорових нервів. При задній ішемічній нейропатії картина очного дна певний час може бути не зміненою, пізніше розвивається атрофія зорового нерва. Диференційну діагностику з низхідною АЗН проводять на основі швидкості погіршення гостроти зору. При ішемічній нейропатії зір знижується швидко, може навіть раптово, або протягом доби, часто на фоні підвищенні артеріального тиску, стресу тощо. Можуть бути варіабельні зміни в полі зору, при ураженні папіломакулярного пучка виявляється відносна або абсолютна скотома. При низхідній АЗН гострота зору, як правило, знижується поступово, хоча можливо і різке зменшення, наприклад при крововиливі в аденому гіпофіза. Виявляються характерні зміни в полях зору за типом геміанопсій (чаткові, повні, відносні чи абсолютні). При невриті зорових нервів, що закінчується атрофією, не слід забувати про больовий синдром при рухах очами на фоні зниження гостроти зору, характерні зміни у полях зору (частіше скотоми). Молодий вік хворих, відсутність терапевтичної супутньої патології, зловживання алкоголем, наркотичними засобами, двосторонній характер ураження швидше свідчать у бік токсичного ураження зорових нервів. При підозрі на нейрохірургічний профіль захворювання обов'язково потрібно розпитувати хворих, чи є головний біль, нудота, блювота, шум у голові, порушення координації рухів, зміни поведінки та всіх інших скарг на момент огляду. Не можна обмежуватися лише питанням: "Коли у Вас знизився зір?", потрібно намагатися якомога повніше зібрати анамнез захворювання та виявити супутню патологію.

**2. Вимірювання гостроти зору.** Будь-яке офтальмологічне дослідження починається з вимірювання гостроти зору хворого. На жаль, при проведенні такого, на перший погляд, не складного дослідження, зустрі-

чаються помилки. В амбулаторних картках пацієнтів, які зверталися до нейроофтальмологів відділення, часто виявлялися неточності у візометрії. Ми пов'язуємо це перш за все зі значною кількістю пацієнтів, яких лікарі-офтальмологи поліклінік та неможливістю приділити кожному хворому достатньо часу. Якщо хворий має нормальну гостроту зору (1,0 на обидва ока) без корекції або з корекцією, то підозра на АЗН зберігається лише при змінах у полі зору пацієнта. Інше питання, коли гострота зору знижена. Перш за все необхідно провести скіаскопічне дослідження для в'ясування будови ока пацієнта. Можливо, має місце різного виду астигматизм, який не дає 100 % зір. За можливістю виконують також авторефрактометрію, якщо цей прилад є у наявності медичного закладу. Наявність астигматизму не виключає можливість розвитку АЗН, але в таких випадках діагноз ставлять на основі всього сипптомокомплексу, а не лише на даних візометрії. Не потрібно забувати також про можливість амбліопії у хворого, але в такому випадку зниження гостроти зору буде відмічатися протягом тривалого часу, з дитинства. Хворий може також згадати про косючість, яка була в дитинстві. Іноді пацієнти навіть при 100 % гостроті зору можуть скаржитися на дискомфорт в очах, періодичне зниження гостроти зору: "Став бачити не так як завжди". Такі симптоми не можна залишати без уваги. Навіть при нормальній гостроті зору в такому випадку необхідно ретельно перевірити поля зору.

**3. Периметрія.** Визначення стану полів зору вкрай важливо для встановлення нейроофтальмологічного діагнозу. На жаль, медична документація на амбулаторному прийомі лікаря-офтальмолога часто ведеться не в повному обсязі. Майже всі записи офтальмологів зводяться до даних щодо перевірки гостроти зору, іноді скіаскопії (частіше у дітей), опису заломлюючих середовищ та очного дна. Ми вивчали амбулаторні картки пацієнтів з АЗН різного генезу, в більшості випадків амбулаторні записи не містили даних периметрії і це є грубою помилкою. Ми розуміємо, що великий плин хворих не дозволяє лікарю-офтальмологу приділяти достатньо уваги кожному хворому. Не всі офтальмологічні кабінети оснащені сучасними периметрами, крім того дане дослідження вимагає певного часу для проведення. Але ми наполягаємо на тому, що при підозрі на АЗН периметрію повинні проводити обов'язково, без винятків.

Таким чином, лікарі-офтальмологи повинні більше уваги приділяти опитуванню хворого, максимально повно збираючи анамнез, а також об'єктивно оцінювати нейроофтальмологічний статус хворого. Наводимо історію хвороби хворої, яка лікувалась в Інституті нейрохірургії та мала низхідну атрофію зорових нервів.

Хвора М., історія хвороби № 140465. З анамнезу відомо, що захворіла гостро 3 грудня 2013 року, коли почала відмічати, що погано бачить на ліве око. Звернулися до районного офтальмолога за місцем проживання 4.12.2013. Запис в амбулаторній історії хвороби такий: VISOD=0,3 н/к, VISOS =0,4 н/к. Гіперметропічна рефракція на обидва ока (+3,5). Передній відділ очного яблука не змінений. На очному дні диски зорових нервів блідо-рожеві, межі чіткі, звужені судини. Діагноз: гіперметропія обох очей, помірний страбізм ліво-

го ока (5 градусів за Гіршбергом). Було призначено постійне носіння окулярів. Упродовж наступного місяця зір поступово знижувався, тому 9.01.2014 звернулася до приватного медичного закладу за місцем проживання. VISOD= 0,4 sph +0,75 cyl -0,75 ax 180= 0,5-0,6, VIS OS= 0,1 sph +2.75 cyl -1,5 ax165=0,3 ексцентрично. Передній відрізок очного яблука не змінений. Заломлюючі середовища прозорі. На очному дні диски зорових нервів бліднуваті, межі чіткі, дещо звужені судини. Діагноз: гіперметропічний астигматизм слабого ступеня, анізометропія, амбліопія середнього ступеня обох очей. Часткова атрофія зорових нервів обох очей. Рекомендовано проведення курсу консервативного лікування амбліопії в офтальмологічному стаціонарі. З 21.01 до 23.01. 2014 р. хвора перебувала в очному відділенні ДМКЛ м. Полтави. При госпіталізації VISOD = 0,3 зі sph +0,75 cyl -0,75 ax 180, VISOS-світло-відчуття. Об'єктивно: очі спокійні. Кон'юнктива блідо-рожева, рогівка прозора, чутливість роگیвки збережена. Передня камера без патології, волога прозора, райдужка в кольорі, на малюнку не змінена. Зіниці круглі, реакція на світло жива. Циліарне тіло безболісне при пальпації. Кришталик та склисте тіло прозорі. Очне дно: диски зорових нервів бліді, межі чіткі, справа сітківка не змінена, зліва дещо монотонна, судини не змінені. Враховуючи прогресивне зниження гостроти зору та наявність атрофії зорових нервів на очному дні, було негайно запропоновано проведення КТ та МРТ дослідження мозку. 22.01.2014 на КТ було виявлено ознаки об'ємного утворення супраселлярної локалізації, внутрішню гідроцефалію. 23.01.2014 проведено МРТ головного мозку з внутрішньовенним посиленням. Супраселлярно з розповсюдженням у III шлуночок виявляється кістозно-солідне новоутворення, яке фрагментарно накопичує контрастну речовину розміром 3–3,5–3,5 см. Хворій негайно запропоновано звернутися до нейрохірургів. 30.01.2014 оглянута нейроофтальмологом ДУ "Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України". VISOD=0,6 н/к, VISOS= 0. У полі зору правого ока відмічається абсолютна верхньоквадрантна геміанопсія, поле зору лівого ока не визначається. Заломлюючі середовища прозорі. На очному дні диски зорових нервів бліді, межі чіткі, звужені судини. Діагноз: хіазмальний синдром, проста низхідна атрофія зорових нервів обох очей (справа часткова). Хворій проведено хірургічне втручання із видалення новоутворення. 17.02.2014 повторний огляд нейроофтальмолога після операції. VISOD=0,7н/к, VISOS=0,01н/к. У полі зору правого ока відмічається абсолютна верхньоквадрантна геміанопсія, зліва поле зору збережено у верхньовнутрішньому квадранті. На очному дні проста часткова атрофія зорових нервів обох очей.

Хвора звернулася до районного офтальмолога відразу як відчула зниження гостроти зору. Лікар вказує гіперметропічну рефракцію та амбліопію на обидва ока, але зниження гостроти зору внаслідок гіперметропії не відбувається раптово. Хвора поскаржилася на гостре зниження гостроти зору. В даному випадку мало місце тиснення новоутворення хіазмально-селлярної локалізації на зорові нерви. Це призвело як до зниження гостроти зору, так і до змін у полі зору. Коли ці зміни досягли критичного рівня, хвора почала відчувати значний зоровий дискомфорт. Не проводилось

дослідження поля зору хоча б орієнтовним методом у той час, коли були значні зміни за типом бітемпоральної геміанопсії. Відсутність атрофії зорових нервів на очному дні пояснюється тим, що атрофія зорових нервів у даному випадку низхідна та на момент огляду очне дно ще було не змінене. Лікар призначив лише окуляри для постійного носіння. Через 2 тижні хвора знов звернулася до офтальмолога приватного лікувального закладу. На момент огляду зір ще більше погіршився та з'явилися ознаки атрофії зорових нервів на очному дні. Лікар направив хвору в стаціонар, але не для дообстеження причини виникнення атрофії зорових нервів, а для лікування амбліопії в умовах стаціонару. Через 2 тижні хвору госпіталізовано в офтальмологічний стаціонар. Гострота зору лівого ока становила світловідчуття, що й привело до негайного направлення на інструментальні дослідження (КТ, МРТ). Пацієнтку направлено в Інститут нейрохірургії, де і було прооперовано. Зауваження до ведення хворої лікарями-офтальмологами такі: 1) на першому прийомі не враховано, що зір знижувався за останній час, тобто не зібраний правильно анамнез захворювання; 2) не вимірювалися поля зору, навіть орієнтовним методом; 3) при погіршенні зору та наявності ат-

рофії зорових нервів на очному дні – направлення у стаціонар для консервативного лікування амбліопії. У післяопераційному періоді відбулося незначне (до 0,7 справа та 0,01 зліва) покращення зору, але прогноз щодо повного відновлення зорових функцій на обидва ока залишається сумнівним.

**ВИСНОВКИ** Для встановлення діагнозу атрофії зорових нервів необхідно максимально повно збирати анамнез та скарги хворого, проводити ретельно візометрію та в обов'язковому порядку проводити периметричне дослідження. Чим раніше встановлюється діагноз атрофії зорових нервів, тим більше шансів врятувати зір хворого.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Васюта В. А. Нейроофтальмологічні вияви захворювань хіазмально-селярної локалізації. Особливості клініки та діагностики / В. А. Васюта // Український неврологічний журнал. – 2009. – № 1 (14). – С. 20–23.
2. Густов А. В. Практическая нейроофтальмология : в 2-х т. / А. В. Густов, К. И. Сигрианский, Ж. П. Столярова. – Н. Новгород : Изд-во Нижегородской гос. мед. академии, 2000. – Т. 1. – 264 с.
3. Baglin G. Pituitary apoplexy and severe bilateral visual loss : a case report / G. Baglin, P. Betermiez, P. Tooussaint // J. Fr. Ophtalmol. – 2010. – № 7. – P. 17–18.

Отримано 05.08.14



### ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО СПЕКТРА КРОВІ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕСТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ З РІЗНИМИ УМОВАМИ ПРАЦІ

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО СПЕКТРА КРОВІ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕСТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ З РІЗНИМИ УМОВАМИ ПРАЦІ – У статті наведено результати 136 хворих на нестабільну стенокардію, яких поділили на групи за професійними маршрутами та підгрупи залежно від методики лікування. У пацієнтів із нестабільною стенокардією, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями, негативні зміни ліпідного спектра крові (підвищення рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА і зниження показників ХС ЛПВЩ) виражені більше, ніж у пацієнтів, які не мали контакту з професійними шкідливостями. Комплексне лікування хворих на нестабільну стенокардію з використанням корвітину було ефективнішим, ніж при базисній терапії, та у пацієнтів, робота яких не пов'язана з професійними шкідливостями.

ДИНАМІКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВІ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ С РАЗНЫМИ УСЛОВИЯМИ РАБОТЫ – В статье наведены результаты 136 больных нестабильной стенокардией, которых разделено на группы за профессиональными маршрутами та підгрупи от зависимости от метода лечения. У больных нестабильной стенокардией, работа которых связана с профессиональными вредностями, негативные изменения липидного спектра крови выражены больше, чем у больных, которые не имели контакта с профессиональными вредностями. Комплексное лечение больных нестабильной стенокардией с использованием корвитина было более эффективным, чем при базисной терапии, и у пациентов, работа которых не связана с профессиональными вредностями.

DYNAMIC PARAMETERS OF BLOOD LIPID SPECTRUM DURING UNSTABLE ANGINA TREATMENT IN PATIENTS WITH DIFFERENT WORKING CONDITIONS – The article presents results of 136 patients with unstable angina who were divided into groups by the professional route and subgroups, depending on the method of treatment. In patients with unstable angina whose work is related to occupational hazards, adverse changes in blood lipid spectrum (increasing of total cholesterol, LDL-C, AC and decreasing of HDL-C) were expressed more than in patients who did not have exposure to occupational hazards. Complex treatment of patients with unstable angina, using Corvitin was more effective than the basic treatment and in patients whose work is not related to occupational hazards.

**Ключові слова:** нестабільна стенокардія, ліпідний спектр крові, шкідливі умови праці, корвітин.

**Ключевые слова:** нестабильная стенокардия, липидный спектр крови, вредные условия работы, корвитин.

**Key words:** unstable angina, blood lipid spectrum, bad working conditions, Corvitin.

**ВСТУП** Основною причиною смерті у світі є серцево-судинні захворювання (ССЗ). Згідно з даними ВООЗ, щороку від ССЗ помирають більше 17 млн осіб, серед них 7,3 млн від ішемічної хвороби серця, що складає 30 % усіх випадків смерті. За прогнозом, до 2030 року близько 25 млн осіб помре від хвороб серця й інсульту, що надалі залишаться основними причинами смерті. До найбільш агресивних факторів, які прискорюють розвиток ішемічної хвороби (ІХС) та виникнення нестабільної стенокардії, належать тютюнокуріння, гіперхолестеринемія та артеріальна гіпертензія. При комбінації трьох факторів ризик коронарної смерті зростає у 8 разів, при наявності 2-х – у 4

рази, 1-го – удвічі порівняно з особами цієї ж вікової категорії без наявності факторів ризику [1, 2].

За останні роки у розвитку коронарної патології важливе значення надають ксенобіотикам, які протягом тривалого часу потрапляють в організм у результаті професійного, побутового чи екологічно зумовленого забруднення зовнішнього середовища [3, 4]. Актуальною залишається проблема пошуку лікарських засобів, застосування яких дозволило б вплинути на розвиток атерогенезу, запобігти прогресуванню атеросклерозу та його ускладнень.

Метою досліджень стало підвищити ефективність лікування хворих на нестабільну стенокардію на основі вивчення ліпідного спектра крові та застосування метаболічної терапії з урахуванням умов праці.

Найоптимальнішим й ефективним, на наш погляд, є лікарський засіб “Кверцетин”, основні механізми дії якого полягають у нейтралізації вільних радикалів, блокаді ліпооксигенази, гальмуванні кальціємобілізуючої поліфосфоїнозидної системи та активації аденілатциклазного каскаду. Кверцетин володіє антиоксидантними, протизапальними, ендотеліопротекторними та вазодилатуючими властивостями. Заслугує уваги вплив кверцетину на активність ферментів антиоксидантного захисту, послаблення процесів ліпопероксидації, гальмування атеросклеротичного процесу через вплив на адгезивні властивості ендотелію [5, 6].

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 136 хворих на нестабільну стенокардію, серед них 71 особа працювала в умовах з професійними шкідливостями, у 65 – робота не пов'язана з професійними шкідливостями. Крім розподілу на групи за професійними маршрутами, пацієнтів із нестабільною стенокардією поділили на підгрупи залежно від методики лікування (рис. 1).

Одна з підгруп отримувала загальноприйняте стандартне лікування для хворих на НС (нітрати, антикоагулянти, дезагреганти,  $\beta$ -блокатори, антагоністи кальцієвих каналів, інгібітори-АПФ, статини); друга, окрім стандартного лікування, отримувала внутрішньовенно метаболічний лікарський засіб корвітин у дозі 0,5 г, розчинений у 50 мл фізіологічного розчину двічі на добу з інтервалом 12 год протягом 5 днів. До групи контролю включено 25 практично здорових осіб. При аналізі професійних маршрутів виявлено 23 (32,5 %) водії вантажного та пасажирського автотранспорту; 27 (38,0 %) осіб, робота яких пов'язана з хімічними речовинами (маляри, працівники лакофарбового заводу, столяри); 10 (14 %) займались обробкою металів (токарі, шліфувальники); 11 (15,5 %) виконували зварювальні роботи. Середній вік пацієнтів на нестабільну стенокардію, робота яких не пов'язана з професійними шкідливостями, становив  $55,1 \pm 7,9$ ; мали контакт із професійними шкідливостями пацієнти віком ( $53,4 \pm 8,9$ ) року.

Хворим проведено загальноклінічне обстеження (скарги, пальпація, перкусія, аускультация) та лабора-

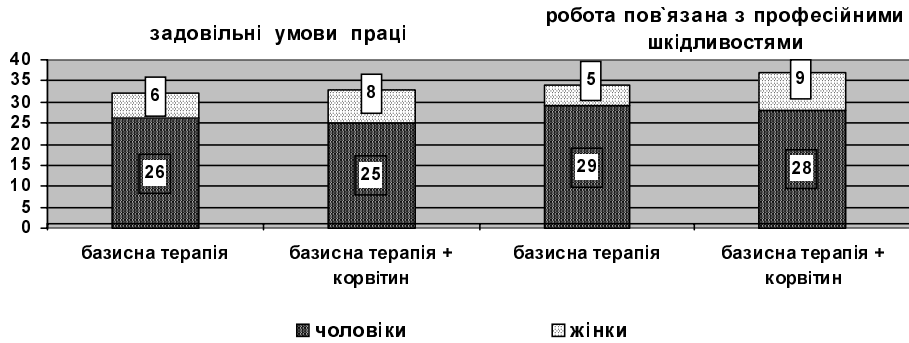


Рис. 1. Поділ хворих на нестабільну стенокардію за статтю та умовами праці.

торне дослідження ліпідного спектра крові. Забір венозної крові для визначення рівнів основних показників ліпідного спектра крові (ЗХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ та КА) проводили зранку натще. Дослідження здійснювали ферментним методом на аналізаторі ФП-900 (Фінляндія) [7]: загальний холестерин (ЗХС) та ліпопротеїди високої щільності (ХС ЛПВЩ) за методом А. Н. Клімова, Н. Г. Никульчева (1984); ліпопротеїди низької щільності (ХС ЛПНЩ) за формулою Фридвальда –  $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{TГ} / 2,2$  ммоль/л; коефіцієнт атерогенності – холестеринний коефіцієнт (КА) за формулою А. Н. Клімова (1984):  $\text{КА} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} / \text{ХС ЛПНЩ}$ .

Статистичну обробку матеріалу проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми Statistica 8.0 методом варіаційного статистичного аналізу з визначенням t-критерію Стьюдента. Результати приведені у вигляді середніх значень і стандартної похибки середніх величин ( $M \pm m$ ). Показники вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** При дослідженні показників ліпідного спектра крові у хворих на нестабільну стенокардію, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями, при госпіталізації у стаціонар виявлено підвищений, порівняно з показниками здорових осіб, рівень ЗХС на 30,4 % ( $p < 0,01$ ); ХС ЛПНЩ – на 32,0 % ( $p < 0,05$ ), зниження показників ХС ЛПВЩ – на 34,9 % ( $p < 0,01$ ) і збільшення коефіцієнта атерогенності (КА) – на 62,3 % ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Після базисної терапії рівень ЗХС знизився на 10,0 % ( $p > 0,05$ ), ХС ЛПНЩ – на 19,4 % ( $p > 0,05$ ), КА – на 24,3 % ( $p > 0,05$ ), показник ХС ЛПВЩ підвищився на 12,8 % ( $p > 0,05$ ) порівняно з вихідними (до лікування) показниками. У хворих на нестабільну стенокардію, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями, після комплексного лікування з використанням метаболічного препарату "Корвітин" рівень ЗХС знизився на

25,5 % ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПНЩ – на 25,3 % ( $p < 0,05$ ), КА – на 40,8 % ( $p < 0,001$ ), вміст антиатерогенного фактора (ХС ЛПВЩ) підвищився на 28,9 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Таким чином, в обох групах хворих на нестабільну стенокардію, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями, до лікування виявлено достовірне підвищення показників ЗХС, ХС ЛПНЩ і коефіцієнта атерогенності при статистично підтверженому зниженню рівня антиатерогенного фактора – ХС ЛПВЩ. Після проведеної терапії в обох групах відмічено тенденцію до покращення показників ліпідного спектра крові, проте статистично достовірні зміни спостерігалися лише після комплексного лікування з використанням корвітину.

У пацієнтів із нестабільною стенокардією, робота яких не пов'язана з професійними шкідливостями, при госпіталізації у стаціонар виявлено підвищення рівня ЗХС на 26,8 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з показниками здорових осіб, і зниження на 5,0 % порівняно з показниками хворих, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями. ХС ЛПНЩ – на 26,2 % ( $p < 0,05$ ) і 7,8 %; КА – на 55,7 % ( $p < 0,001$ ) і 14,9 % відповідно. Зниження рівня ХС ЛПВЩ до лікування становило 27,8 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з контрольними показниками, і на 9,9 % вище показників у хворих, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями (табл. 1, 2).

Після базисної терапії у хворих на нестабільну стенокардію, робота яких не пов'язана з професійними шкідливостями, спостерігалось зниження ЗХС на 16,1 % ( $p > 0,05$ ), порівняно з показниками до лікування, і на 11,4 %, порівняно з показниками після базисної терапії у пацієнтів, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями; ХС ЛПНЩ – на 21,0 % ( $p > 0,05$ ) і на 9,4 % відповідно. Підвищення рівня ХС ЛПВЩ після загальноприйнятого лікування становило на 15,0 % ( $p > 0,05$ ), порівняно з показниками до лікування, і на 12,1% перевищувало показники після базисної терапії у пацієнтів, які мали контакт з професійними шкідли-

Таблиця 1. Показники ліпідного спектра крові у хворих на нестабільну стенокардію, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями, в процесі лікування ( $M \pm m$ )

Показник	Практично здорові особи (n=25)	Базисна терапія (n=34)		Комплексна терапія (n=37)	
		до лікування	після лікування	до лікування (p)	після лікування (p <sup>1</sup> )
ЗХС, ммоль/л	4,68±0,42	6,72±0,54*	6,05±0,53	6,74±0,52*	5,02±0,44#
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	2,52±0,22	3,71±0,34#	2,99±0,28	3,72±0,36*	2,78±0,24#
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,26±0,12	0,82±0,08*	0,94±0,09	0,81±0,07*	1,14±0,11#
КА, ум. од.	2,71±0,24	7,19±0,68**	5,44±0,58	7,32±0,66**	4,33±0,41**

Примітки: 1) # –  $p < 0,05$ ; \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ;

2) p – достовірність різниці порівняно з показниками здорових осіб; p<sup>1</sup> – достовірність різниці порівняно з показниками до лікування.

востями. Рівень КА після загальноприйнятого лікування у цій групі хворих був зниженим на 34,6 % ( $p < 0,01$ ), порівняно з показниками до лікування, і на 26,5 %, порівняно з результатами базисної терапії у пацієнтів, робота яких проводилася в професійно-шкідливих умовах (табл. 1, 2).

порівняно з результатами базисної терапії у пацієнтів, робота яких проводилася в професійно-шкідливих умовах (табл. 1, 2).

**Таблиця 2. Динаміка показників ліпідного спектра крові у хворих на нестабільну стенокардію, які працювали у задовільних умовах праці в процесі лікування ( $M \pm m$ )**

Показник	Практично здорові особи (n=25)	Базисна терапія (n=32)		Комплексна терапія (n=33)	
		до лікування (р)	після лікування (р <sup>1</sup> )	до лікування (р)	після лікування (р <sup>1</sup> )
ЗХС, ммоль/л	4,68±0,42	6,39±0,52#	5,36±0,50	6,41±0,51*	4,76±0,42*
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	2,52±0,22	3,42±0,34#	2,71±0,26	3,48±0,36*	2,61±0,23#
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,26±0,12	0,91±0,08#	1,07±0,12	0,90±0,07*	1,24±0,11*
КА, ум. од.	2,71±0,24	6,12±0,56**	4,0±0,39*	5,97±0,62**	2,94±0,26**

Примітки: 1) # –  $p < 0,05$ ; \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ;

2) р – достовірність різниці порівняно з показниками здорових осіб; р<sup>1</sup> – достовірність різниці порівняно з показниками до лікування.

Після комплексної терапії із використанням корвітину в пацієнтів, робота яких не пов'язана з професійними шкідливостями, спостерігалось зниження рівня ЗХС на 25,7 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з показниками до лікування, і на 5,2 %, порівняно з показниками після комплексного лікування хворих, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями; ХС ЛПНЩ – на 25,0 % ( $p < 0,05$ ) і на 6,1 %; КА – на 50,8 % ( $p < 0,001$ ) і на 32,1 % відповідно. Підвищення рівня ХС ЛПВЩ становило 27,1 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з показниками до лікування, і на 8,1 %, порівняно з показниками після застосування корвітину у хворих, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями.

**ВИСНОВКИ** 1. У хворих на нестабільну стенокардію, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями, негативні зміни ліпідного спектра крові (підвищення рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА і зниження показників ХС ЛПВЩ) виражені більше, ніж у пацієнтів, які не мали контакту з професійними шкідливостями.

2. Комплексне лікування хворих на нестабільну стенокардію з використанням корвітину було ефективнішим, ніж при базисній терапії та у пацієнтів, робота яких не пов'язана з професійними шкідливостями.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Коваленко В. М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – Київ, 2013. – 240 с.
- Горбась І. М. 25-річна динаміка профілю ризику серцево-судинних захворювань / І. М. Горбась : матеріали ІХ Національного конгресу кардіологів України (24–26 вересня 2008). – К., 2008. – С. 188.
- Зербіно Д. Д. Інфаркт міокарда в осіб віком менше 50 років: клініко-патоморфологічні особливості / Д. Д. Зербіно, Т. М. Соломенчук // Український кардіологічний журнал. – 2006. – № 4. – С. 90–96.
- Куценко С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2004. – 720 с.
- Чекман І. С. Флавоноїди: фармакотерапевтичний аспект / І. С. Чекман, І. В. Завалько // Фітотерапія. – 2008. – № 1. – С. 3–11.
- Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / [А. А. Мойбенко, В. Е. Досенко, А. Н. Пархоменко и др.]. – Наукова думка, Киев, 2008. – 520 с.
- Камышников В. С. Справочник по клинико-биологической лабораторной диагностике в 2 т. / В. С. Камышников // Минск : Беларусь, 2000. – Т. 2. – 456 с.

Отримано 06.08.14

## ХІРУРГІЯ

УДК 616.33/.342/002.45/036/88

©І. Я. Дзюбановський, В. Г. Мініч

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

## ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧІ ТА ОРГАНОЩАДНІ ПРЕВЕНТИВНІ ОПЕРАЦІЙНІ ВТРУЧАННЯ У ХВОРИХ ІЗ ВИРАЗКОВИМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИМИ КРОВОТЕЧАМИ

ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧІ ТА ОРГАНОЩАДНІ ПРЕВЕНТИВНІ ОПЕРАЦІЙНІ ВТРУЧАННЯ У ХВОРИХ ІЗ ВИРАЗКОВИМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИМИ КРОВОТЕЧАМИ – Проаналізовано результати лікування 575 хворих із виразковими гастродуоденальними кровотечами. Для об'єктивної оцінки тяжкості стану хворого використовували шкалу SAPS-II. Екстрену фіброгастродуоденоскопію виконували в 1–2 год із моменту госпіталізації. Проведено ендоскопічний гемостаз у 378 хворих, при цьому оцінку ступеня активності кровотечі виконували за класифікацією Forrest–B. Профілактичний гемостаз проводили хворим із зупиненою кровотечею, при шлунковій локалізації виразки більше 15 мм і дуоденальній – більше 10 мм. Отримані результати показали, що сучасні ендоскопічні технології зменшують необхідність проведення екстреної операції на висоті кровотечі й на висоті рецидиву кровотечі, а ендоскопічний моніторинг дає змогу вчасно встановити показання до превентивних операцій на випередження раннього рецидиву кровотечі.

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ И ОРГАНОЩАДНЫЕ ПРЕВЕНТИВНЫЕ ОПЕРАЦИОННЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННЫМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ – Проаналізовано результати лікування 575 хворих із язвенними гастродуоденальними кровотеченнями. Для об'єктивної оцінки тяжкості стану хворого використовували шкалу SAPS-II. Екстрену фіброгастродуоденоскопію виконували в 1–2 ч з моменту госпіталізації. Проведено ендоскопічний гемостаз у 378 хворих, при цьому оцінку ступеня активності кровотечення проводили по класифікації Forrest–B. Профілактичний гемостаз проводили хворим із зупиненою кровотечею, при шлунковій локалізації язви більше 15 мм і дуоденальній – більше 10 мм. Отримані результати показали, що сучасні ендоскопічні технології зменшують необхідність проведення екстреної операції на висоті кровотечення й на висоті рецидиву кровотечення, а ендоскопічний моніторинг дозволяє своєчасно встановити показання до превентивних операцій на випередження раннього рецидиву кровотечення.

ORGAN PRESERVATION SURGERIES IN PATIENTS WITH GASTRODUODENAL ULCER BLEEDING – The analysis of treatment results of 575 patients with gastroduodenal ulcer bleeding was conducted. For an objective assessment of the severity of the patient condition the scale SAPS-II was used. Emergency fibrogastroduodenoscopy was performed in 1–2 hours after hospitalization. Endoscopic hemostasis in 378 patients was performed, and meanwhile the degree of bleeding activity was evaluated based on Forrest–B classification. Preventive hemostasis was performed for the patients with stopped bleeding with gastric ulcer localization bigger than 15 mm and duodenal localization bigger than 10 mm. The obtained results showed that modern endoscopic technologies decrease the necessity of emergency surgery at the altitude of bleeding and bleeding relapse, and endoscopic monitoring allows to establish indications for preventive surgeries in order to avoid early bleeding relapse in advance.

**Ключові слова:** виразка, кровотеча, ендоскопічний гемостаз.  
**Ключевые слова:** язва, кровотечение, эндоскопический гемостаз.

**Key words:** ulcer, bleeding, endoscopic hemostasis.

**ВСТУП** Рівень післяопераційної летальності у хворих із виразковими гастродуоденальними кровотечами стабільно складає 5–15 %, при кровотечі, що продовжується, 19–32 %, при рецидивній кровотечі – 30–45 % [1–3]. Частота рецидивних кровотеч складає 15–25 % [4].

Зважаючи на ці дані, проблема хірургічного лікування кровоточивих гастродуоденальних виразок залишається актуальною, а перегляд традиційних підходів до лікування даної категорії пацієнтів – вимога сьогодення [6, 8, 9]. У зв'язку з цим, стає зрозуміло, що рецидивні гастродуоденальні кровотечі визначають результати лікування, а тому вибір найоптимальнішого алгоритму лікування повинен базуватися на прогнозі рецидиву кровотечі залежно від ендоскопічної оцінки ефективності, надійності різних методів ендоскопічного гемостазу і виконання превентивних операцій залежно від тяжкості крововтрати й об'єктивної оцінки тяжкості стану хворого [5, 7].

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Проаналізовано результати лікування 575 хворих із виразковими гастродуоденальними кровотечами. Чоловіків було 407 (70,30 %), жінок – 168 (29,10 %). У віці 20–59 років було 407 (70,30 %), у віці 60 років і старше – 162 (29,30 %) (табл. 1). Кровоточива виразка у 448 (77,98 %) пацієнтів локалізувалася у дванадцятипалій кишці й лише в 127 (22,07 %) – у шлунку.

Із кровотечею I ступеня госпіталізовано 164 (28,60 %) пацієнти, з II та III ступенями, відповідно, 229 (39,80 %) та 182 (31,60 %) хворих.

Із кровотечею, що триває, зі стигматами за Forrest F I A–F I X, прийнято 85 (19,84 %), зі стигматами за Forrest F II A–F II C – 226 (39,30 %), із стигматами F III – 274 (41,90 %) пацієнти.

Для об'єктивної оцінки тяжкості стану хворого використовували шкалу SAPS-II (Simplified Acute Physiological Score (1993)). Екстрену фіброгастродуоденоскопію виконували в 1–2 год з моменту госпіталізації. Проведено ендоскопічний гемостаз у 378 хворих, при цьому оцінку ступеня активності кровотечі проводили за класифікацією Forrest–B. І. Нікішаєвим (2000). Показанням до ендоскопічного гемостазу була активність кровотечі F I A–

Таблиця 1. Поділ хворих за віком і статтю

Стать	Вік (роки)			Усього
	20–59	60–74	75–89	
Чоловіки	288	76	43	407 (70,90 %)
Жінки	118	31	19	168 (29,10 %)
Усього	406 (70,70 %)	107 (18,70 %)	62 (10,60 %)	575 (100 %)



F I X. Профілактичний гемостаз проводили хворим із зупиненою кровотечею (F II A– F II C), при шлунковій локалізації виразки більше 15 мм і дуоденальній – більше 10 мм, а також при великих розмірах виразкового дефекту за стигматами F II C–F III.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** При порівнянні числа рецидивних кровотеч у хворих, яким проводили і не проводили ендоскопічний гемостаз, було відмічено таке (табл. 2).

Із 575 пацієнтів рецидив кровотечі виявлено у 55 хворих, що становить 9,14 % від загальної кількості. При цьому із 378 хворих, яким проводили ендоскопічний гемостаз, рецидив кровотечі спостерігали у 26 (6,87 %), тоді як із 197 пацієнтів, яким не виконували ендоскопічний гемостаз, рецидив кровотечі настав у 29 (14,7 %). Із 163 хворих із стигматами кровотечі F II A–F II C, яким проводили ендоскопічний гемостаз, рецидив кровотечі виявлено у 21 (12,8 %), а серед 53 пацієнтів із стигматами кровотечі F II A–F II C, яким не проводили ендоскопічний гемостаз, рецидив кровотечі відмічено у 43,3 % випадків.

Аналізуючи строки виникнення рецидиву кровотечі залежно від стигмат кровотечі за Forrest (табл. 3), слід зауважити, що із 55 хворих рецидив кровотечі у перші 12 год настав у 36 (65,4 %), а у 21 (43,8 %) – у перші 24 год.

У 31 хворого (68,8 %) із 45 зі стигматами кровотечі F II A–F II C рецидив кровотечі настав також у перші 24 год. Серед 59 пацієнтів із рецидивом кровотечі 45 були зі стигматами кровотечі F II A–F II C, тобто найкритичнішими в імовірності рецидиву кровотечі є пацієнти із

стигматами активності кровотечі за F II A–F II C, що обґрунтовує застосування активної хірургічної тактики ведення даної категорії хворих.

Залежно від клініко-ендоскопічної характеристики активності виразкової кровотечі й ендоскопічного моніторингу з визначенням ознак стабільності та нестабільності гемостазу, прогнозу раннього рецидиву, із 575 пацієнтів з гастродуоденальними виразковими кровотечами оперовано 218 (37,9 %) (табл. 4).

Із 406 хворих у віці 20–59 років оперовано 126 (31 %), зі 107 у віці 60–74 років – 67 (61 %) та із 62 хворих 75–89 років – 25 (40,3 %). Характерно, що із 127 хворих з локалізацією виразки у шлунку оперовано 48 (37,8 %) та із 448 пацієнтів із дуоденальною кровоточивою виразкою оперовано 170 (37,9 %). Чоловіків було 148 (67,89 %), жінок – 70 (32,11 %).

З I ступенем крововтрати оперовано 43,58 % (95), із II ступенем – 30,73 % (67), з III ступенем – 25,69 % (56). Слід відмітити збільшення пацієнтів у віці 60–74 роки з II і III ступенями тяжкості крововтрати до 18,35 %, з I ступенем з 12,39 %, а у віці 75–89 років це відношення більш суттєве – з 2,29 % (I ступінь) до 9,18 % (з II – III ступеннями).

Як видно з таблиці 5, із 218 прооперованих хворих у 118 (54,5 %) пацієнтів було виконано органозберігаючі операції. Резекцію шлунка проведено у 27 хворих, що становить 12,39 %. Загалом, органозберігаючі та органощадні операції було виконано у 193 (88 %) хворих.

Із 118 хворих, яким проведено органозберігаючі операції, 62 (52,5%) були зі стигматами F III і 50 (42,3 %) – зі стигматами активності кровотечі F II A –

**Таблиця 2. Частота рецидиву кровотечі залежно від стигмат за Forrest і ендоскопічного гемостазу**

Стигмати кровотечі	Ендоскопічний гемостаз							Усього
	F I A	F I B	F I X	F II A	F II B	F II C	F III	
Ендоскопічний гемостаз проводили	27 (1)	36 (1)	5 (2)	62 (10)	63 (9)	38 (2)	147 (1)	378 (26)
Ендоскопічний гемостаз не проводили	8 (2)	9 (2)	–	19 (13)	21 (9)	13 (2)	127 (1)	197 (29)
Усього	35 (3)	45 (3)	5 (2)	81 (23)	84 (18)	51 (4)	374 (2)	575 (55)

**Таблиця 3. Строки рецидиву кровотечі залежно від стигмат за Forrest**

Кількість і строки рецидиву	F I A	F I B	F I X	F II A	F II B	F II C	F III	Усього
До 6 год	3							3
До 12 год		2	1	11	7			21
До 24 год		1	1	7	5	1		15
До 48 год				3	2	1		7
До 72 год				2	2	1	1	6
3–5 доба						1	1	3
Усього	3	3	2	23	18	4	2	55

**Таблиця 4. Вид лікування залежно від локалізації виразки**

Вид лікування	Локалізація виразки		Усього
	шлунок	дванадцятипала кишка	
Консервативне	79	279	357
Оперативне	48	170	218
Усього	127	448	575

**Таблиця 5. Типи операцій залежно від стигмат за Forrest**

Тип операції	Стигмати активності кровотечі за Forrest							Усього
	F I A	F I B	F I X	F II A	F II B	F II C	F III	
Органозберігаючі	2	4		17	24	9	62	118
Органощадні			1	21	19	10	22	73
Резекційні	3	2	1	10	8	2	1	27
Усього	5	6	2	48	51	21	85	218

F II C. Із 73 хворих, яким виконані органощадні операції, 50 (68,8 %) були зі стигматами F II A – F II C, 22 (30,1%) – зі стигматами кровотечі F III. І лишень у 1,1 % пацієнтів зі стигматами кровотечі F I X були виконані органощадні операції. Насторожує той факт, що із 27 хворих, яким було проведено резекцію шлунка, 6 (22 %) пацієнтів були зі стигматами кровотечі F I A – F I X, тоді як при F III резекцію шлунка було виконано в одного пацієнта, що становить 3,7 %. У більшості хворих (74 %) зі стигматами кровотечі F II A – F II C були виконані резекційні методи операційного втручання.

Як видно із таблиці, за терміновістю операції виділили: екстрені (на висоті триваючої кровотечі) – 5,8 %, що не піддавалися ендоскопічному гемостазу та на ви-

соті рецидиву кровотечі (16,1 %). У зв'язку з високою ймовірністю кровотечі перші 24 год (табл. 6) виділили за терміновістю: термінові (в перші 6–24 год) прооперовано 20,1 % і невідкладні (24–48 год) – 18,8 %. Відтерміновані операції були виконані при стабільному гемостазі та наявності поєднаних ускладнень виразкової хвороби (39,2 %).

Таким чином, за даними ендоскопічного моніторингу ми визначили строки виникнення раннього (6–24 год) і пізнього (протягом 24–48 і більше годин після госпіталізації) рецидиву кровотечі, що обґрунтовує виконання превентивних операційних втручань (термінових і невідкладних), направлених на попередження рецидиву кровотечі.

Таблиця 6. Типи операцій залежно від терміновості виконаної операції

Строки операції		Тип операції			Усього
		органозберігаючі	органощадні	резекційні	
Екстрені	триваюча кровотеча	6	1	6	13
	рецидивна	23	12	–	35
Термінові (6–24 год)		16	17	11	44
Невідкладні (24–48 год)		20	12	9	41
Відтерміновані (> 48 год)		53	31	1	85
Усього		118	73	27	218

Таблиця 7. Поділ хворих залежно від терміновості операційних втручань у різні річні періоди

Терміновість операційних втручань		Річний період		Усього
		2003–2008 (n=362)	2009–2012 (n=213)	
Екстрені	триваюча кровотеча	9	4	13
	рецидивна	35	9	44
Термінові 6–24 год		21	16	37
Невідкладні 24–48 год		29	15	44
Відтерміновані 48–72 год		64	16	80
Усього		158	60	218

Хірургічна активність у I періоді становила 22,8 %, в II періоді – 3,5 %. Зменшились екстрені операції на висоті триваючої кровотечі в 2,25 раза, а на висоті рецидиву кровотечі – у 3,88 раза (табл. 7). Збільшилась частота превентивних операційних втручань на випередження раннього рецидиву кровотечі, виконаних у терміновому і невідкладному порядку відповідно з 13,3 % до 26,6 % і 18,2 % до 25,0 %.

**ВИСНОВКИ** Сучасні ендоскопічні технології зменшують необхідність проведення екстреної операції на висоті кровотечі й на висоті рецидиву кровотечі, а ендоскопічний моніторинг дає змогу вчасно встановити показання до превентивних операцій на випередження раннього рецидиву кровотечі. Органозберігаючі та органощадні операційні втручання забезпечують необхідну радикальність і можливість до виконання у більшій половині хворих незалежно від локалізації виразкового субстрату.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Фомін П. Д. Фактори ризику летальності у хворих з гастродуоденальними кровотечами виразкового генезу / П. Д. Фомін, С. Й. Запорожан // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2007. – № 1. – С. 25–26.
2. Нікішаєв В. І. Діагностика, лікування та профілактика рецидиву кровотечі у хворих з кровоточивими гастродуоденальними виразками / В. І. Нікішаєв, С. Й. Запорожан //

Науковий вісник Ужгородського університету. – 2009. – Вип. 35. – С. 107–109.

3. Дзюбановський І. Я. Рецидивні дуоденальні виразкові кровотечі: прогнозування і вибір лікувальної тактики / І. Я. Дзюбановський, І. І. Басистюк // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 23–24.

4. Шепетько Є. М. Тактика лікування пацієнтів зі рецидивними виразковими дуоденальними кровотечами / Є. М. Шепетько, В. В. Єфремов // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 4. – С. 50–54.

5. Шевченко Ю. Л. Дифференцированное лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений / Ю. Л. Шевченко, А. А. Корзнікова, Ю. М. Стойко, Б. Ш. Бадуров // Хирургия. – 2006. – № 11. – С. 18–23.

6. Современные тенденции в хирургическом лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / И. П. Мавиди, С. В. Петров, И. М. Хохлова, К. Ч. Ли : материалы Первой международной конференции по торако-абдоминальной хирургии, Москва, 5–6 июня 2008 г. : сборник тезисов. – М., 2008. – С. 255–256.

7. Ефименко Н. А. Кровотечение из хронических гастродуоденальных язв : современные взгляды и перспективы лечения / Н. А. Ефименко, М. В. Лысенко, В. Л. Асташов // Хирургия. – 2004. – № 3. – С. 56–60.

8. Adamsen S. Behandling af blodende gastroduodenale peptische ulcer / S. Adamsen. – 2007. – Vol. 169 (17). – P. 1551–1555.

9. Palmer K. Acute upper gastrointestinal haemorrhage / K. Palmer // Brit. Med. J. – 2007. – Vol. 89, № 1. – P. 307–324.

Отримано 18.08.14

### ЭФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АРМОВАНОЇ МЕМБРАНИ “CORE-TEX” ПРИ ДЕФЕКТАХ АЛЬВЕОЛЯРНИХ ВІДРОСТКІВ ЩЕЛЕП ПІСЛЯ ВИДАЛЕННЯ ЗУБІВ

ЭФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АРМОВАНОЇ МЕМБРАНИ “CORE-TEX” ПРИ ДЕФЕКТАХ АЛЬВЕОЛЯРНИХ ВІДРОСТКІВ ЩЕЛЕП ПІСЛЯ ВИДАЛЕННЯ ЗУБІВ – Перспективним напрямком в оральній хірургії є використання методики направленої регенерації тканин (НРТ). Методика НРТ передбачає застосування спеціальних мембран, які перешкоджають міграції епітелію слизової оболонки порожнини рота в кісткову рану, сприяють формуванню кров'яного згустка. На сьогодні “золотим стандартом” серед нерезорбуючих мембран вважається мембрана “Core-Tex”. Вона є водостійкою, імуноінертною, містить титановий каркас, що забезпечує збереження заданої форми й об'єму пластичного матеріалу, яким виповнюють кістковий дефект. Ми вивчали клінічну ефективність застосування армованої мембрани “Core-Tex” для направленої регенерації кісткових дефектів альвеолярних відростків щелеп після видалення зубів. Об'єктом клінічного спостереження були 7 пацієнтів із аномаліями положення окремих зубів верхньої і нижньої щелеп. У вказаних хворих ортопедичне лікування не дало очікуваного естетичного ефекту. Від можливої ортодонтичної корекції вони відмовились, тому було проведено екстракцію цих зубів. Мембрану “Core-Tex” моделювали за формою альвеолярного гребеня й фіксували до кортикальної пластинки за допомогою титанових пінів. Її залишали фіксованою над кістковим дефектом упродовж 2,5 місяця до утворення остеοїдної тканини. Для вивчення ефективності застосованого способу направленої регенерації кісткової тканини щелеп ми використали антропометричні та рентгенологічні методи дослідження. На момент зняття мембран у всіх пацієнтів кісткові дефекти альвеолярних відростків щелеп були виповнені добре васкуляризованою остеοїдною кістковою тканиною, яка зберігала задану форму. Через 3 місяці після пластичних операцій у хворих виявляли повне відновлення висоти альвеолярного відростка в ділянці видалених зубів та збереження глибини присінка ротової порожнини.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АРМИРОВАННОЙ МЕМБРАНЫ “CORE-TEX” ПРИ ДЕФЕКТАХ АЛЬВЕОЛЯРНЫХ ОТРОСТКОВ ЧЕЛЮСТЕЙ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ЗУБОВ – Перспективным направлением в оральной хирургии является использование методики направленной регенерации тканей (НРТ). Методика НРТ предусматривает применение специальных мембран, которые препятствуют миграции эпителия слизистой оболочки полости рта в костную рану, способствуют формированию кровяного сгустка. На сегодня “золотым стандартом” среди нерезорбируемых мембран считается мембрана “Core-Tex”. Она есть водостойкая, иммуноинертная, содержит титановый каркас, который обеспечивает сохранение заданной формы и объема пластического материала, которым заполняют костный дефект. Мы изучили клиническую эффективность применения армированной мембраны “Core-Tex” для направленной регенерации костных дефектов альвеолярных отростков челюстей после удаления зубов. Объектом клинического наблюдения были 7 пациентов с аномалиями положения отдельных зубов верхней и нижней челюстей. В этих больных ортопедическое лечение не дало ожидаемого эстетического эффекта. От возможной ортодонтической коррекции они отказались, поэтому была проведена экстракция зубов. Мембрану “Core-Tex” моделировали по форме альвеолярного гребня и фиксировали к кортикальной пластинке с помощью титановых пинов. Ее оставляли фиксированной над костным дефектом на протяжении 2,5 месяца до образования остеοидной ткани. Для изучения эффективно-

сти примененного способа направленной регенерации костной ткани челюстей мы использовали антропометрические и рентгенологические методы исследования. На момент снятия мембран у всех пациентов костные дефекты альвеолярных отростков челюстей были замещены хорошо васкуляризованной остеοидной костной тканью, которая сохраняла заданную форму. Через 3 месяца после пластических операций у больных наблюдали полное возобновление высоты альвеолярного отростка в участке удаленных зубов и сохранения глубины преддверия ротовой полости.

EFFECTIVENESS OF USING THE REINFORCED “GORE-TEX” MEMBRANE WHILE ELIMINATING DEFECTS IN ALVEOLAR PROCESSES OF JAWS AFTER TEETH EXTRACTION – Guided Tissue Regeneration (GTR) method is a promising direction of oral surgery that is widely used not only in the periodontal practice, but also in order to enlarge the volume of bone tissue in the alveolar processes of jaws. According to the GTR method, there should be applied special membranes to cover the surface of the wound. These membranes hinder the migration of the epithelium to the wound. Moreover, they promote the formation of blood clot. It is a fact today that the membrane made of polytetrafluoroethylene (PTFE) – “Gore-Tex” - is the best one. This diaphragm is waterproof and inert itself. Furthermore, it contains titanium frame that provides the preservation of plastic material's preset shape and volume. However, the application of this membrane is still not widely spread in clinical practice, therefore the purpose of the research was to explore the efficacy of using the reinforced “Gore-Tex” diaphragm while eliminating defects in alveolar processes of jaws after teeth extraction. 7 patients with anomalies of teeth position were chosen to be the object of the clinical observation. They refused orthodontic correction available after orthopedic treatment that did not give positive results, thus there was made a decision to remove some of teeth. “Gore-Tex” membrane was applied for guided regeneration of the bone tissue. The membrane was modeled in form of alveolar comb and fixed to the cortical lamella by means of titanium foam. It remained fixed over the defect of the bone tissue for the 2.5 months until full regeneration. Anthropometric methods of research and also X-rays were used to explore the effectiveness of applied GTR method in dynamics. Finally, on the day of removing the membrane all the defects were eliminated by dint of well vascularized bone tissue excrescence that kept preset shape. The height of alveolar process in the area of teeth removed was restored completely in 3 months after neoplasty, herewith the vestibule depth of mouth was saved.

**Ключові слова:** кісткові дефекти щелеп, мембрана “Core-Tex”, направлена кісткова регенерація.

**Ключевые слова:** костные дефекты челюстей, мембрана “Core-Tex”, направленная костная регенерация.

**Key words:** defects in alveolar processes of jaws, “Gore-Tex” membrane, guided regeneration of the bone.

**ВСТУП** Як відомо, після видалення зубів виникає атрофія альвеолярного відростка щелепи, що погіршує естетичний ефект лікування мостоподібними протезами та ретенційні можливості знімних ортопедичних конструкцій, ускладнює використання денціальних імплантатів, тому оптимізації умов для відновлення цілості кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп приділяється значна увага [3, 4]. Перспективним напрямком оральної хірургії є застосу-

вання методики направленої регенерації тканин (НРТ), яка знайшла широке застосування в пародонтологічній практиці [1, 2, 4, 6, 8]. Методики НРТ передбачають застосування для покриття поверхонь ран спеціальних резорбуючих або нерезорбуючих мембран, які перешкоджають міграції епітелію слизової оболонки порожнини рота в кісткову рану, сприяють формуванню кров'яного згустка [3–5]. Порівнюючи ефективність резорбуючих і нерезорбуючих мембран, не виявлено чіткої переваги одних над іншими [4, 8]. Основним недоліком нерезорбуючих мембран, як відомо, є те, що вони не можуть інтегруватись у навколишні тканини, що клінічно проявляється рецесією країв слизово-окісного клаптя з поверхні мембрани. Однак це компенсується відсутністю впливу матеріалу, з якого вони виготовлені, на навколишні тканини, можливістю забезпечити умови для успішного формування, надійного збереження й трансформації розташованого під нею трансплантаційного матеріалу [6, 7]. На сьогодні "золотим стандартом" серед нерезорбуючих мембран вважають мембрану "Core-Tex", яка складається з політетрафторетилену. Вона є водостійкою, імуноінертною, містить титановий каркас, що забезпечує збереження заданої форми й об'єму пластичного матеріалу, яким вповнюється кістковий дефект. Як свідчать літературні джерела, часткова експозиція мембрани "Core-Tex" не є підставою для негайного її видалення та повторного хірургічного втручання, оскільки вона надійно ізолює на тривалий час (до 2,5 місяця) простір, що підлягає від зовнішніх мікробних і механічних пошкоджувальних впливів, знижує ймовірність інфікування кісткової рани [2]. За даними клініко-мікробіологічних досліджень встановлено, що забрудненість нерезорбуючих мембран мікробним нальотом спостерігають лише на їх зовнішній поверхні. У свою чергу, під ними залишаються сприятливі умови для успішної регенерації кісткової тканини [6, 7].

Таким чином, беручи до уваги вищевикладене, ми поставили за мету вивчити клінічну ефективність застосування армованої мембрани "Core-Tex" для направленої кісткової регенерації тканини у дефектах альвеолярних відростків щелеп після видалення зубів.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Ми спостерігали 7 пацієнтів (чоловіків – 4, жінок – 3) віком від 25 до 40 років з аномаліями положення окремих зубів



Рис. 1. Дистопія (супраоклюзія) 21 зуба у пацієнта Л., 24 роки.

(різців, іклів та премолярів) верхньої і нижньої щелеп. У вказаних хворих ортопедичне лікування не дало очікуваного естетичного ефекту (рис. 1, 2). Від можливої ортодонтичної корекції вони відмовились, тому було проведено видалення цих зубів. У цих ділянках формували та обережно відшаровували слизово-окісний клапоть до перехідної складки присінка порожнини рота. Для направленої регенерації кісткової тканини застосовували мембрану "Core-Tex". Визначали її розміри за об'ємом кісткового дефекту, з урахуванням перекриття його країв. Мембрану моделювали за формою альвеолярного гребеня й фіксували до кортикальної пластинки за допомогою титанових пінів ("Biohoryzont", USA). Утворений кістковий дефект альвеолярного відростка щелепи вповнювали аутогенною тромбоцитарною масою.

Слизово-окісними клаптями, без натягу тканин, перекривали лише краї мембрани й фіксували до навколишньої слизової оболонки ясен нерозсмоктуваними швами ("відкритим" способом). Знімали шви через 9–10 днів. Мембрану залишали фіксованою над кістковим дефектом впродовж 2,5 місяця до утворення остеοїдної тканини. Для вивчення ефективності застосованого способу направленої тканинної регенерації кісткової тканини в динаміці ми використали антропометричні та рентгенологічні методи дослідження. Зокрема, за допомогою градуйованого пародонтального зонда вимірювали глибину присінка порожнини рота – відстань від краю ясен до мукогінгівальної лінії (ділянки, де відбувається перехід ясен на податливу слизову оболонку губи чи щоки). Для визначення ступеня атрофії альвеолярного відростка щелепи пацієнтам знімали відбитки після зняття мембрани та повної епітелізації прооперованої ділянки. Виготовляли гіпсову модель, на якій вивчали форму та розміри альвеолярного відростка. Для цього між шийками зубів, що обмежують дефект, проводили лінію, яка співпадала з гребенем альвеолярного відростка щелепи. Від її середини до найглибшого краю дефекту альвеолярного відростка проводили перпендикулярну лінію і вимірювали її довжину. Ця відстань визначала ступінь атрофії альвеолярного відростка (рис. 3). Дослідження проводили після зняття мембрани, через 3, 6 та 9 місяців після хірургічного втручання.



Рис. 2. Незадовільний естетичний вигляд зубного ряду верхньої щелепи. Тимчасові коронки фіксовані на 11, 21, 22 зубах у пацієнта Л., 24 роки.



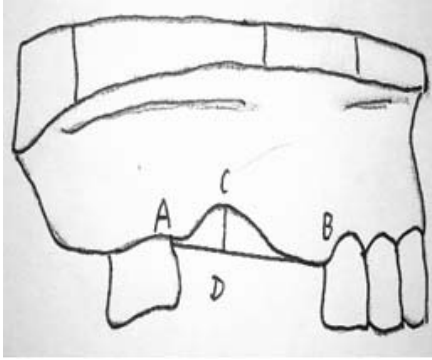


Рис. 3. Методика вимірювання ступеня атрофії альвеолярного відростка щелепи за Д. В. Корляковим.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У післяопераційному періоді в усіх пацієнтів у ділянці операційного втручання з'являвся виражений набряк і гіперемія м'яких тканин. Ці симптоми зникли на 3–4 день. Слід зазначити, що у 3 хворих, які не дотримувались гігієни порожнини рота, у цей час на поверхні рани утворився значний фібринозний наліт. У цих пацієнтів після ретельної антисептичної обробки загоєння перебігало без будь-яких ускладнень. Через 10 днів після операції виявляли лише помірну запальну інфільтрацію м'яких тканин по краю кісткового дефекту, покритого мембраною. На момент зняття мембран у всіх пацієнтів кісткові дефекти були виповнені добре васкуляризованою остеοїдною кістковою тканиною, яка зберігала форму, задану мембраною (рис. 4).

При рентгенологічному обстеженні виявлено, що через місяць після хірургічного втручання в ділянці ямок з'являлась інтенсивна тінь, краї якої обмежувались зоною розташування мембрани. Через 2,5 місяця чітко візуалізувались контури сформованого альвеолярного гребеня, простежувалась лінія просвітлення на межі переходу остеοїдної тканини в здорову кістку (рис. 5). Поступово ця межа зникала. Після видалення мембрани упродовж 8–10 днів спостерігали ріст епітелію на поверхні кісткового регенерату із формуванням нових контурів альвеолярного відростка щелепи.



Рис. 4. Остеοїдна тканина під мембраною "Core-Tex", відновлення форми та об'єму альвеолярного відростка верхньої щелепи в ділянці видаленого 21 зуба через 2,5 місяця після операції у пацієнта Л., 24 роки.

Через 3 місяці після пластичної операції у хворих відзначалось повне відновлення висоти альвеолярного відростка в ділянці видалених зубів при збереженні глибини присінка ротової порожнини (рис. 6).



Рис. 5. Прицільна рентгенограма в ділянці 11, 21, 22 зубів пацієнта Л., 24 роки, через 2,5 місяця після хірургічного втручання.



Рис. 6. Стан фронтальної ділянки альвеолярного відростка верхньої щелепи у пацієнта Л., 24 роки, через 3 місяці після операції із застосуванням мембрани "Core-Tex".

Лише у 2 пацієнтів через 6 місяців після хірургічного втручання при вимірюванні розмірів альвеолярних відростків у ділянці новоутвореної кістки виявлено I ступінь її атрофії. Через 9 місяців при повторному обстеженні прогресування атрофії не відмітили.

**ВИСНОВКИ** Застосування "відкритим" способом армованої мембрани "Core-Tex" забезпечує оптимальні умови для репаративного остеогенезу альвеолярних відростків щелеп після видалення зубів. Запропонований спосіб направленої тканинної регенерації дозволяє зберегти заданий під час операції об'єм альвеолярного відростка щелепи без порушення глибини присінка порожнини рота.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венц Б. Разработка рассасывающихся мембран для регенерации кости : симпозиум "Различные лечебные подходы к регенерации кости" / Б. Венц // Клиническая, стоматология. – 1998. – № 2 (98). – С. 38–44.
2. Грудянов А. И. Методика направленной регенерации тканей. Подсадочные материалы / А. И. Грудянов, П. В. Чулахин. – Москва : "МИА", 2007. – 59 с.
3. Корляков Д. В. Профилактика атрофии альвеолярного отростка челюсти после удаления зуба : автореф. дисс. на соискание научн. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 "Стоматология" / Д. В. Корляков. – Пермь, 2007. – 21 с.

4. Лосев Ф. Ф. Экспериментально-клиническое обоснование использования материалов для направленной регенерации челюстной костной ткани при ее атрофии и дефектах различной этиологии : автореф. дисс. на соискание научн. степени д. мед. наук : спец. 14.00.21 "Стоматология" / Ф. Ф. Лосев. – Москва, 2000. – 32 с.
5. Фатхи Абу Бакер Кефех. Применение биорезорбируемой мембраны "Пародонкол" для оптимизации заживления дефекта челюсти после цистэктомии (клинико-экспериментальное исследование) : автореф. дисс. на соискание научн. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 "Стоматология" / Абу Бакер Кефех Фатхи. – Москва, 2001. – 23 с.
6. Чупахин П. В. Использование нерезорбируемых мембран для направленной регенерации тканей пародонта : автореф. дисс. на соискание научн. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 "Стоматология" / П. В. Чупахин. – Москва, 2000. – 21 с.
7. Gottlow J. Guided tissue regeneration using bioresorbable and non-resorbable devices: initial healing and long term results / J. Gottlow // J. Periodontol. – 1993. – Vol. 64. – P. 1157–1165.
8. Linde A. Osteopromotion: a soft-tissue exclusion principle using a membrane for bone healing and bone neogenesis / A. Linde, P. Alberius, C. Dahlin // J. Periodontol. – 1993. – Vol. 64. – P. 1116–1128.

Отримано 04.08.14

## ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ЧЕРВОНОГО ПЛЕСКАТОГО ЛИШАЮ НА СТОМАТОЛОГІЧНОМУ ПРИЙОМІ

ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ЧЕРВОНОГО ПЛЕСКАТОГО ЛИШАЮ НА СТОМАТОЛОГІЧНОМУ ПРИЙОМІ – У статті наведено результати дослідження клітинного складу матеріалу, зібраного у хворих із найпоширенішими клініко-морфологічними формами червоного плескатоного лишая (ЧПЛ). Отримані дані дають можливість стверджувати, що специфічна цитологічна картина даної нозологічної одиниці визначається патоморфозом змін в епітеліальному компоненті, забезпеченому реакцією власної пластинки слизової оболонки. Отримані результати дають можливість оптимізувати діагностичний процес на ранніх стадіях захворювання, визначати схеми лікування та прогнозувати трансформацію однієї клініко-морфологічної форми в іншу.

ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДОВ ДІАГНОСТИКИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРИЕМЕ – В статье приведены результаты исследования клеточного состава материала, собраного у больных с наиболее распространенными клинико-морфологическими формами красного плоского лишая (КПЛ). Полученные данные позволяют утверждать, что специфическая цитологическая картина данной нозологической единицы определяется патоморфозом изменений в эпителиальном компоненте, обеспеченному реакцией собственной пластинки слизистой оболочки. Полученные результаты дают возможность оптимизации диагностического процесса на ранних стадиях заболевания, определения схемы лечения и прогнозирования трансформации одной клинико-морфологической формы в другую.

OPTIMIZATION OF METHODS FOR DIAGNOSIS OF RED FLAT LICHEN ON DENTAL TREATMENT – In the article the results of the study of cellular structure of the material taken in patients with the most common clinical and morphological forms of red flat lichen (CHPL). These data make it possible to assert that specific cytological picture of nosological unit is defined pathomorphosis changes in the epithelial component secured reaction of the lamina propria of the mucosa. The obtained results which enable optimization of the diagnostic process in the early stages of the disease, determine treatment regimens and predicting the transformation of one morphological form to another.

**Ключові слова:** лишай, цитограма, клітинний склад, гіперкератоз, паракератоз, ороговіння.

**Ключевые слова:** лишай, цитограмма, клеточный состав, гиперкератоз, паракератоз, ороговения.

**Key words:** lichen, cytogram, cellular composition, hyperkeratosis, parakeratosis, keratinization.

**ВСТУП** Проблема своєчасної діагностики на прийомі у стоматолога дерматозів з аутоімунним компонентом, таких, як червоний плескатий лишай (ЧПЛ), спрямована на досягнення позитивних довготривалих результатів, посідає одне з провідних місць серед пріоритетних напрямків розвитку сучасної патології слизової оболонки порожнини рота. Процес діагностики утруднюється за рахунок ізольованої локалізації тільки на слизовій оболонці ротової порожнини і складає 30–35 % [6].

Суттєву роль в етіопатогенезі ЧПЛ відведено епітеліоцитам, після активації яких вони продукують прозапальні цитокіни в значно більшій кількості, ніж мононуклеарні клітини, інфільтруючі уражені тканини [4].

При розвитку аутоімунних станів, у тому числі й таких як ЧПЛ, спостерігаються зміни рівня цитокінів у крові та біологічних рідин (в ротовій рідині), нерідко корелюючи із тяжкістю процесу [5].

Встановлено, що перебіг ЧПЛ відбувається на тлі імунодефіцитних станів, що, у свою чергу, призводить до змін кількісного і якісного складу мікрофлори порожнини рота [1].

За даними робіт попередників, серед пацієнтів із ЧПЛ у 86,5 % виявлено порушення мікробіоцинозу порожнини рота, при чому при тяжких формах захворювання визначаються дисбіотичні зсуви з перевагою кандидозної інфекції у всіх обстежених [7, 8].

Деякі атипів клінічні форми проявів даного захворювання – бульозна форма ЧПЛ, синдром Гріншпана, потребують від клініцистів використання найбільш точних та інвазивних лабораторних методів діагностики для верифікації діагнозу, проведення яких утруднюється на стоматологічному прийомі. Існуючі на сьогодні імунофлюоресцентні, гістологічні, цитологічні методи лабораторного обстеження в більшості випадків дозволяють уточнити діагноз, але залишається актуальним питання цитоспецифічних змін епітелію слизової оболонки ротової порожнини на ранніх стадіях розвитку патологічного процесу та в динаміці.

Наші попередні роботи показують, що не завжди вдається встановити діагноз акантолітичної пухирчатки з деталізацією клініко-морфологічної форми при першому відвідуванні за умови локалізації вогнища ураження в порожнині рота без поєданого ураження шкірних покривів [2, 3]. Аналогічна клінічна ситуація виникає на етапі постановки діагнозу червоного плескатоного лишая.

Отримані результати змусили поглиблено вивчити найпоширеніші на стоматологічному прийомі клініко-морфологічні форми та запропонувати цитологічні орієнтири, оскільки основні труднощі пов'язані з відсутністю специфічної цитологічної картини цього захворювання.

Метою дослідження стало оптимізувати малоінвазивні методи діагностики червоного плескатоного лишая на стоматологічному прийомі та запропонувати цитоспецифічні критерії діагностики на ранніх стадіях захворювання за умов локалізації первинного вогнища ураження тільки на слизовій оболонці ротової порожнини.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Пацієнтам проведено загальноклінічний стоматологічний огляд та забір матеріалу для цитологічного дослідження із елементів ураження залежно від клініко-морфологічної форми. Рандомізували пацієнтів із локалізацією елементів ураження ізольовано на слизовій оболонці ротової порожнини.

У подальшому матеріал піддавали обробці згідно з етапами виготовлення цитологічного препарату.

Пацієнтам проведено загальноклінічне стоматологічне обстеження та цитологічне дослідження. Всі хворі

проходили стоматологічний огляд із визначенням поширеності хвороб тканин пародонта та оцінки гігієни порожнини рота. Показники клінічного стоматологічного обстеження реєстрували у медичних картках стоматологічного хворого форми 043/у. Гігієнічний індекс (ГІ) розраховували за J. C. Green, J. R. Wermillion (OHIS, 1964), об'єктивізували стан тканин пародонта на основі аналізу папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (РМА) у модифікації С. Parma (1960).

Цитологічне дослідження епітелію ясен проводили збираючи матеріал шляхом зіскрібання, перенесення його на стерильне предметне скло, висушування мазків 2–3 хв при відкритому доступі повітря, з наступним забарвленням отриманого матеріалу за Гімзою–Романовським, з подальшим мікроскопічним та морфологічним аналізами цитологічних мазків з урахуванням дозрівання клітин багаточарового плоского епітелію в нормі.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Серед клініко-морфологічних форм переважала гіперкератотична – 19 осіб, 11 осіб страждали від ерозивно-виразкової та 6 пацієнтів мали ексудативно-гіперемічну. Статевий розподіл пацієнтів залишається сталим – переважно особи жіночої статі середнього віку із деякою тенденцією до омолодження.

Скарги пацієнтів зумовлені клініко-морфологічною формою нозології. Клінічна картина характеризувалася наявністю ороговілих папул, які групуються у вигляді смуг, сітки, мереживого сплетення, утворюючи між собою кератинізовані містки. Відповідно до характеру реактивних змін слизової оболонки, на якій розміщені папули, можна визначити клініко-морфологічну форму захворювання. Слід відзначити, що локалізація елементів ураження характеризується ураженням дистальних відділів ротової порожнини та ретромолярної ділянки [6].

Ми провели дослідження клітинного складу матеріалу за умов ураження СОПР гіперкератотичною, ексудативно-гіперемічною, ерозивно-виразковою клініко-морфологічними формами.

При дослідженні цитологічного складу мазків, зібраних у хворих із дна виразок при ерозивно-виразковій

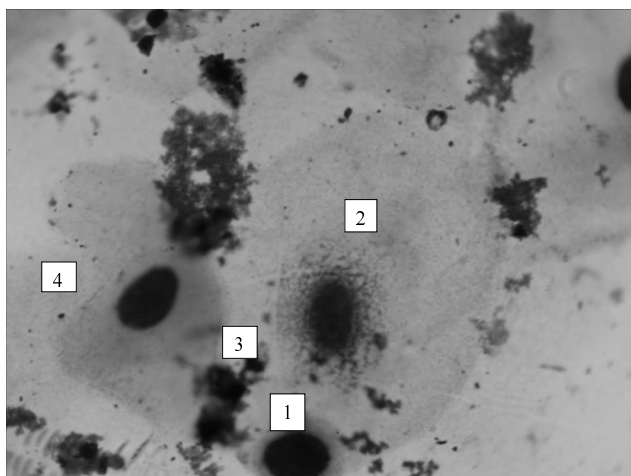


Рис. 1. Цитограма зіскрібка при ерозивно-виразковій формі ЧПЛ: 1. Базальна клітина. 2. Проміжні клітини. 3. Нейтрофільні гранулоцити на різних стадіях дегенерації. 4. Інвагіація плазмолемми епітеліоцита.

формі червоного плескатоного лишая, визначаються епітеліальні клітини на різних стадіях диференціації, а саме: поодинокі базальні клітини, що відповідають першій стадії, та переважна кількість проміжних клітин. Звертає на себе увагу відсутність парабазальних клітин. Слід зазначити, що проміжні епітеліоцити мають полігональну форму із порушенням контурів плазмолемми та багаточисельними узурями, із ексцентрично зміщеним ядром у стадії каріопікнозу (рис. 1).

Визначалися поодинокі лімфоцити та нейтрофільні гранулоцити на різних стадіях фагоцитозу.

При типовій формі червоного плескатоного лишая склад цитограми, взятої із папульозних елементів ураження, характеризується великою кількістю епітеліальних клітин із перевагою клітин четвертої, п'ятої та шостої стадій диференціювання та рогові лусочки, що характеризує явище гіперкератозу даних ділянок. У даному випадку підвищення процесів десквамації рогових лусочок свідчить про наявність запального процесу у власній пластинці слизової оболонки (рис. 2).

Аналіз цитограм пацієнтів із ексудативно-гіперемічною формою червоного плескатоного лишая характеризується наявністю великої кількості епітеліальних клітин четвертої, п'ятої, шостої стадій диференціації, зокрема поверхневих (рис. 3).

При цьому слід відзначити, що в поодиноких клітинах поверхнього шару, розмір та контури плазмолемми яких за розмірами відповідають роговим лусочкам, зустрічаються ядра в стані каріопікнозу та фрагментації. Вищеприведені клітинні зміни характеризують явище порушення ороговіння у вигляді дискератозу та паракератозу.

Слід зауважити, що кількість епітеліальних клітин проміжного шару порівняно низька, що свідчить про порушення дозрівання епітеліоцитів слизової оболонки ротової порожнини.

Механізм трансформації клініко-морфологічних форм червоного плескатоного лишая може відбуватися за умов дії як загальних (соматична патологія), так і місцевих чинників (наявність різнорідних металів у ротовій порожнині, гострі краї зубів, ортопедичні конструкції).

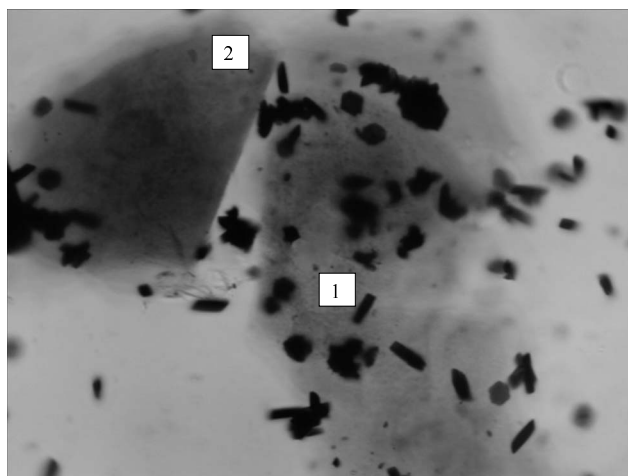


Рис. 2. Цитограма зіскрібка при типовій формі з трансформацією в гіперкератотичну: 1. Рогові лусочки. 2. Поверхні клітини із явищами паракератозу.



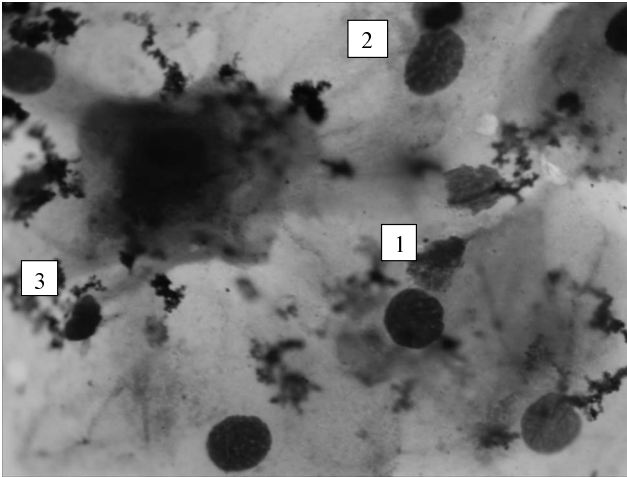


Рис. 3. Цитограма зіскрібка при ексудативно-гіперемічній формі ЧПЛ: 1. Проміжні клітини. 2. Поверхневі клітини. 3. Дегенеративно змінений лімфоцит.

Ми запропоували схему цитотрансформації епітеліального компонента слизової оболонки ротової порожнини за умов ураження ЧПЛ (схема 1).

**ВИСНОВКИ** Обов'язковим є проведення мікробіологічного дослідження зіскрібка із елементів ураження, що дасть можливість верифікації мікрофлори, якою підтримується дана клініко-морфологічна форма ЧПЛ. Оскільки можемо припустити, що перехід однієї форми в іншу характеризується зміною мікробіоцинозу та реакції адсорбції мікроорганізмів на поверхні епітеліоцитів.

Клітинний склад цитограм характеризується порушенням дозрівання епітелію у вигляді пара-, гіпер- та дискератозу і залежить від клініко-морфологічної форми ЧПЛ. Цитоспецифічні зміни епітеліоцитів характеризуються багаточисельними інвагінаціями плазмолемми та каріопікнозом ядра аж до фрагментації. Наявність та кількісний склад запальних клітинних елементів відображає суть патоморфологічних змін в епітеліальному та сполучнотканинному компонентах.

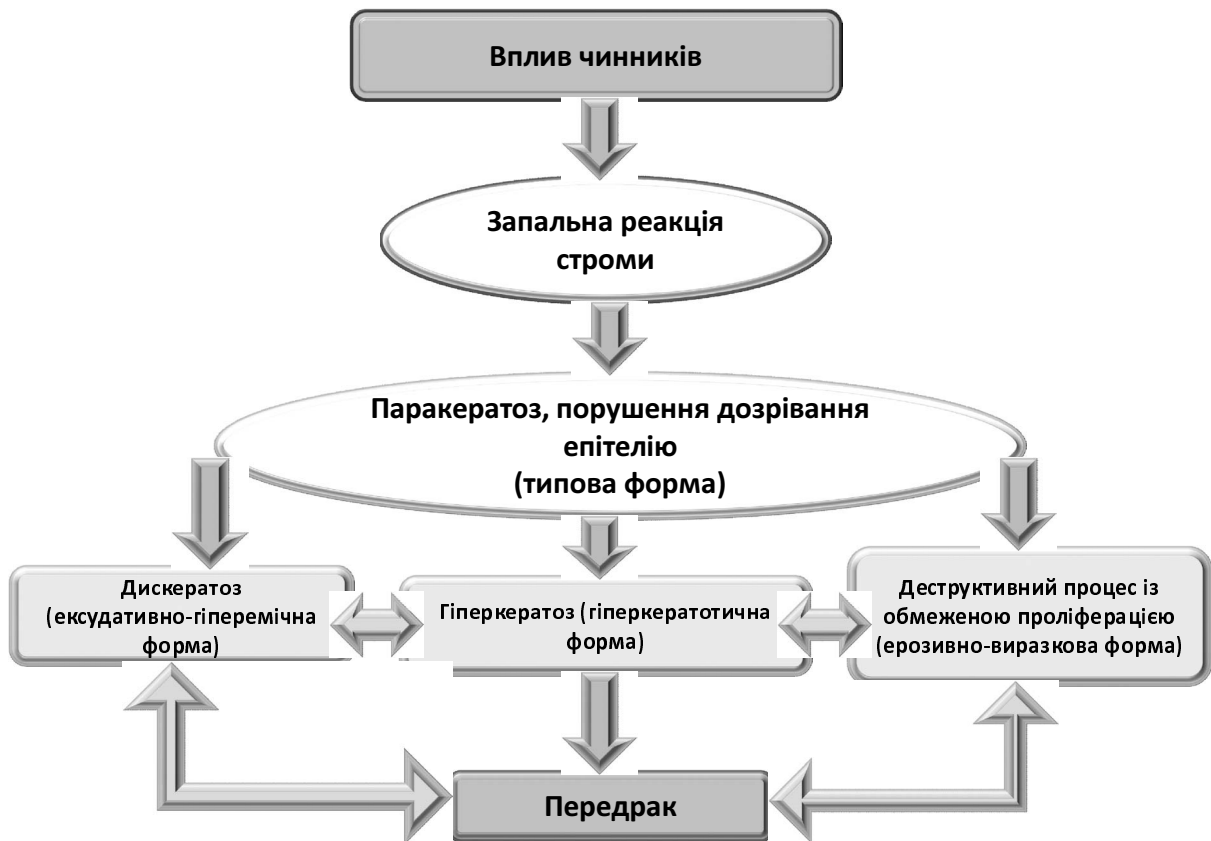


Схема 1. Механізми трансформації клініко-морфологічних форм ЧПЛ.

В особливо складних клінічних випадках, які характеризуються відсутністю позитивної динаміки за умов призначеної фармакотерапії, рекомендуємо динамічне цитологічне спостереження та високоспецифічні методи із застосуванням імуногістохімії та лектиногістохімії з метою виключення малігнізації даної нозологічної одиниці. Для імуногістохімічної ідентифікації рекомендуємо використання маркера Ki-67.

**Перспективи подальших досліджень** У подальшому планується впровадження в клініку патології слизової оболонки порожнини рота результатів проведеного дослідження, що дасть можливість оптимізувати діагностичний процес як первинних уражень СОПР, так і проявів на ній дерматозів із аутоімунним компонентом за умов ізолюваного ураження, шляхом застосування малоінвазивних методів діагностики.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Anuradha C. H. Oral lichen planus / C. H. Anuradha, B. V. Reddy, S. R. Nandan // N. Y. State Dent. J. – 2008. – Vol. 74, № 4. – P. 66–68.
2. Гасюк Н. В. Поширеність та аспекти діагностики акантолітичної пухирчатки в практиці лікаря стоматолога / Н. В. Гасюк, І. О. Іваницький, І. Ю. Попович // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13, вип. 3 (43). – С. 16–19.
3. Prevalence and diagnostics aspects of akantolytic pemphigus in dentists practice / Н. В. Гасюк, І. О. Іваницький, І. Ю. Попович, Т. М. Мошель : матер. V научн.-практ. конф. Ассоциация стоматологов Приднестровья. – Тирасполь, 2013. – С. 109–111.
4. Лукиных Л. М. Перекисное окисление липидов как одно из звеньев потогенеза красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л. М. Лукиных, Н. В. Тиунова // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 2, вып. 2. – С. 105–107.
5. Mattila R. Immunohistochemical study on topoisomerase II alpha, Ki-67 and cytokeratin-19 in oral lichen planus lesions / R. Mattila, K. Alanen, S. Syrjnen // Arch Dermatol. Res. – 2007. – Vol. 298, № 8. ? P. 381–388.
6. Терапевтична стоматологія: захворювання слизової оболонки порожнини рота / [Данилевський М. Ф., Борисенко А. В., Антоненко М. Ю. та ін.]. – Київ : Медицина, 2010. – С. 346–361.
7. Zeng X. Carriage rate and virulence attributes of oral Candida albicans isolates from patients with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese cohort / X. Zeng, X. Hou, Z. Wang // Mycoses. – 2009. – Vol. 52, № 2. – P. 161–165.
8. Zeng X. Genotypic profiles and virulence attributes of Candida albicans isolates from patients with oral lichen planus / X. Zeng, C. Xiong, Z. Wang // APMIS. – 2008. – Vol. 116, № 4. – P. 284–291.

*Робота є фрагментом проекту Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (м. Полтава) "Роль запальних захворювань зубо-щелепного апарату в розвитку хвороб, пов'язаних із системним запаленням", номер державної реєстрації № 0112U0011538 та "Комплексне дослідження генетично обумовлених особливостей NFκB-опосередкованої сигнальної трансдукції, що визначає розвиток хронічного системного запалення, у хворих на метаболічний синдром та цукровий діабет 2 типу", номер державної реєстрації № 0111U001774. Автор є співвиконавцем даного проекту.*

Отримано 03.06.14

## РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ ТА ТРИВАЛОСТІ СОМАТИЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ ТА ТРИВАЛОСТІ СОМАТИЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ – У статті представлено результати стоматологічного обстеження 206 пацієнтів із запальними захворюваннями шлунково-кишкового тракту (основна група) та 94 осіб без соматичних захворювань. Встановлено, що у пацієнтів з ураженням шлунково-кишкового тракту (ШКТ), розповсюдження захворювань пародонта перевищує аналогічну в групі порівняння, а зі збільшенням віку та тривалістю перебігу соматичного захворювання, відзначається більш виражена інтенсифікація запально-деструктивних процесів у пародонті.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ СОМАТИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ – В статье представлены результаты стоматологического обследования 206 пациентов с воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (основная группа) и 94 человек без соматических заболеваний. Установлено, что у пациентов с поражением ЖКТ, распространенность заболеваний пародонта превышает аналогичскую в группе сравнения, а с увеличением возраста и длительности течения соматического заболевания, отмечается более выраженная интенсификация воспалительно-деструктивных процессов в пародонте.

PREVALENCE OF PERIODONTAL DISEASE IN PATIENTS WITH PATHOLOGY OF THE GASTROINTESTINAL TRACT, DEPENDING ON THE AGE AND DURATION OF SOMATIC DISEASES – The results of the dental examination of 206 patients with inflammatory diseases of the gastrointestinal tract (study group) and 94 individuals without physical illness. Found that in patients with lesions of the gastrointestinal tract, the prevalence of periodontal diseases exceed those in the comparison group, and with increasing age and duration of flow of physical illness, there is a marked intensification of inflammatory and destructive processes in the periodontium.

**Ключові слова:** шлунково-кишковий тракт, запальні захворювання тканин пародонта, гінгівіт, пародонтит.

**Ключевые слова:** желудочно-кишечный тракт, воспалительные заболевания тканей пародонта, гингивит, пародонтит.

**Key words:** gastrointestinal tract, inflammatory periodontal disease, gingivitis, periodontitis.

**ВСТУП** Взаємозв'язок нижніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і його початкового відділу – порожнини рота – здійснюється за допомогою анатомічних, фізіологічних і гуморальних зв'язків. У зв'язку з цим, в останні роки, особливу увагу дослідників у галузі стоматології та гастроентерології зосереджено на проблемі участі порожнини рота у розвитку захворювань ШКТ, тому що, з одного боку, патологія травної системи, змінюючи параметри внутрішнього середовища організму, робить істотний вплив на стан порожнини рота, з іншого боку, згідно з клінічними даними, патологічні процеси в порожнині рота стають вогнищами хронічної інфекції, і, порушуючи акт жування, призводять до порушення функції ШКТ і загос-

трення його хронічних захворювань [2, 3, 5]. В організмі таких хворих формується порочне коло: захворювання порожнини рота погіршують перебіг хронічної патології ШКТ, а хронічні захворювання травної системи, викликаючи різного ступеня дефіцит пластичних і енергетичних речовин, посилюють тяжкість патології органів порожнини рота [3, 5].

Ряд авторів розглядає порожнину рота як своєрідну екологічну систему, в якій різні чинники – загальній місцеві – взаємодіючи разом, викликають різноманітні патологічні процеси [2, 5]. Зміни в порожнині рота відображають закономірності патогенезу системної патології і зумовлені етіологічною, морфологічною та функціональною інтеграціями всіх систем організму [3, 5]. З цієї причини проблема діагностики та лікування патології органів порожнини рота виходить за межі стоматології, а знання особливостей проявів захворювань внутрішніх органів у порожнині рота важливо для лікаря-стоматолога в плані діагностики та з метою розробки комплексних підходів при лікуванні цієї патології.

Метою дослідження стало вивчити розповсюдження захворювань пародонта у пацієнтів з ураженням шлунково-кишкового тракту залежно від віку та тривалості соматичного захворювання.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** З метою вивчення особливостей клінічного перебігу захворювань пародонта в осіб із захворюваннями шлунково-кишкового тракту було обстежено 206 пацієнтів, які проходили санаторно-курортне лікування у санаторії "Пролісок" (м. Моршин, Львівська область), які склали основну групу. Група порівняння включала 94 особи, які звернулись за стоматологічною допомогою у міську стоматологічну поліклініку м. Моршин та не мали в анамнезі супутніх соматичних захворювань. Результати обстеження відображали у спеціально розробленій карті огляду пацієнтів. При аналізі отриманих даних враховували: вік, вікові групи (згідно з вказівками ВООЗ), нозологічну одиницю захворювання шлунково-кишкового тракту, тривалість соматичного та стоматологічного захворювань. Діагноз захворювань пародонта (ЗП) об'єктивізували за допомогою класифікації М. Ф. Данилевського (1994) з використанням параклінічних індексів (РМА, PI), проби Шіллера-Писарева. Гігієнічний стан порожнини рота оцінювали за допомогою індексів ГІ (Федорова-Володкіної, 1969), API (Large, 1994) та індексу Silness-Loe (1963) [4]. Отримані результати опрацьовані статистично з використанням програми Statistica 10,0 (StatSoft, Inc., USA). [1].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Результати дослідження поширення захворювань пародонта в осіб із патологією ШКТ показали, що в пацієнтів основної групи захворювання пародонта виявлено у 177 осіб із 206 обстежених, що становило (85,92±2,42) %. В оглянутих порівняльній групі роз-

повсюдження захворювань пародонта становило  $(67,02 \pm 4,85)$  %, що було у 1,3 раза менше стосовно даних основної групи ( $p < 0,01$ ). Разом з тим, інтактний пародонт у основній групі діагностували в  $(14,08 \pm 2,42)$  % обстежених, що було у 2,3 раза менше стосовно відповідних значень у групі порівняння ( $(32,98 \pm 4,84)$  %,  $p < 0,01$ ).

Аналіз поширеності захворювань пародонта у групах дослідження залежно від віку (рис. 1) показав, що в осіб основної групи у 20–25 років розповсюдження запальних захворювань тканин пародонта становило  $(58,54 \pm 7,69)$  %, що було в 1,3 раза більше стосовно аналогічних значень у групі порівняння ( $(45,45 \pm 10,61)$  %,  $p > 0,05$ ). У віковому інтервалі 26–35 років поширення ЗП в основній групі було у 1,4 раза вище стосовно даних у групі порівняння ( $(82,60 \pm 5,58)$  % проти  $(60,0 \pm 10,95)$  %,  $p > 0,05$ ). В оглянутих у віці 36–45 років розповсюдження захворювань пародонта продовжувало збільшуватись, але в осіб основної групи було у 1,2 раза вище стосовно даних порівняльної групи ( $(92,45 \pm 3,62)$  % проти  $(82,14 \pm 7,24)$  %,  $p < 0,05$ ). У хворих із патологією ШКТ у віці 46–55 років поширеність ЗП становила 100 % при  $(67,02 \pm 4,85)$  % у групі порівняння, що було в 1,5 раза менше ( $p < 0,05$ ).

Отже, з віком поширення ЗП збільшується у всіх групах дослідження, однак у пацієнтів із захворюваннями ШКТ ця тенденція носить більш виражений характер.

Аналіз діагностичної структури захворювань пародонта у групах дослідження, залежно від віку, довів, що в осіб із захворюваннями ШКТ кількість осіб з інтактним пародонтом зменшувалась з віком: від  $(41,46 \pm 7,69)$  % – у віці 20–25 років до  $(7,54 \pm 3,63)$  % в оглянутих, у віковому інтервалі 36–45 років до повної відсутності здорового пародонта в пацієнтів у віці 46–55 років. У групі порівняння цей процес носив менш виражений характер: досліджували зменшення кількості обстежених з інтактним пародонтом від  $(54,55 \pm 10,61)$  % у віці 20–25 років, до  $(25,0 \pm 8,83)$  % у віковій групі 36–45 років та до  $(7,86 \pm 7,23)$  % у віковому інтервалі 46–55 років.

Гінгівіт у віці 20–25 років у оглянутих основної групи виявляли в  $(24,39 \pm 6,71)$  %, а у віковому інтервалі 26–35 років дану нозологічну одиницю діагностували тільки у  $(8,69 \pm 4,15)$  %. В осіб основної групи у віці 36–55 років гінгівіт не об'єктивізували. В групі порівняння у віковій групі 20–25 років гінгівіт діагно-

стували у  $(36,36 \pm 10,25)$  % оглянутих при  $(10,0 \pm 6,70)$  % у віковому інтервалі 26–35 років. У віці 36–55 років у осіб групи порівняння, як і в оглянутих основної групи, гінгівіт не діагностували. Поширеність локалізованого пародонтиту в основній групі характеризувалась хвилеподібним характером: у віці 20–25 років розповсюдження даного захворювання становило  $(14,63 \pm 5,52)$  % при  $(17,39 \pm 5,59)$  % у віковому інтервалі 26–35 років та суттєво зменшувалась до  $(3,77 \pm 1,61)$  % у віковій групі 36–45 років. У віковій групі 46–55 років локалізований пародонтит у пацієнтів основної групи не діагностували. В осіб порівняльної групи у віці 20–25 років локалізований пародонтит діагностували у  $(9,09 \pm 6,12)$  % оглянутих при  $(40,0 \pm 10,95)$  % у віковій групі 26–35 років. У віковому інтервалі 36–55 років у осіб порівняльної групи локалізований пародонтит не діагностували. В осіб із захворюваннями ШКТ початкові форми генералізованого пародонтиту (ГП початкового – ГП I ступеня) у віці 20–25 років об'єктивізували у  $(19,52 \pm 4,63)$  % оглянутих, при відсутності даних нозологічних форм у їх однолітків у групі порівняння. На частку початкових форм ГП в осіб основної групи у віці 26–35 років припадало  $(30,43 \pm 5,44)$  % оглянутих при  $(10,0 \pm 6,70)$  % у їх однолітків у групі порівняння. У віці 36–45 років початкові ознаки ГП виявляли в осіб основної групи у  $(41,51 \pm 5,66)$  % оглянутих, що було у 1,2 раза менше стосовно відповідних значень у групі порівняння  $(50,0 \pm 8,78)$  %. У віковому інтервалі 46–55 років у осіб основної групи ГП початкового ступеня не діагностували, а ГП I ступеня виявляли у  $(3,03 \pm 1,10)$  % пацієнтів. Осіб групи порівняння із початковими формами ГП віці 46–55 років було  $(17,85 \pm 5,36)$  %.

Розвинуті форми ГП (ГП II–ГП III ступенів) у осіб із захворюваннями ШКТ починали діагностувати у віці 26–35 років: ГП II ступеня – у  $(15,22 \pm 5,29)$  % оглянутих та ГП III ступеня – у  $(10,87 \pm 4,58)$  % пацієнтів. У групі порівняння у даному віковому інтервалі розвинуті форми генералізованого пародонтиту не діагностували. У віці 36–45 років у осіб із захворюваннями ШКТ, ГП II ступеня виявляли у  $(20,75 \pm 5,57)$  % хворих, при чому, в групі порівняння цю нозологічну одиницю діагностували у 1,2 раза частіше  $(25,0 \pm 8,83)$  %.

Однак у віковому інтервалі 36–45 років у пацієнтів основної групи ГП III ступеня виявляли у  $(26,42 \pm 6,05)$  % обстежених, при відсутності цього захворювання у їх однолітків у групі порівняння.

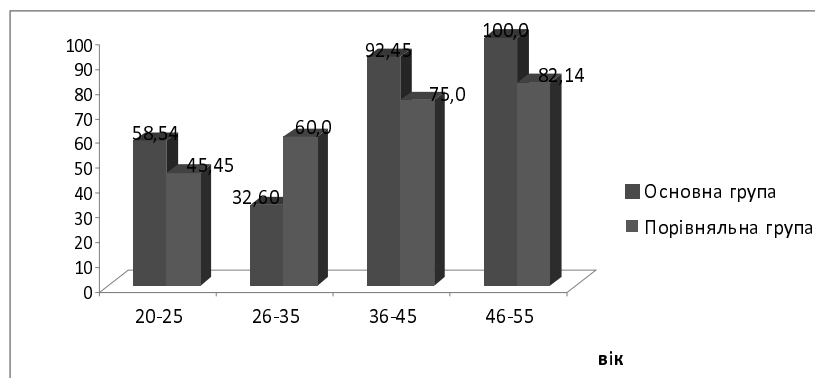


Рис. 1. Розповсюдження захворювань пародонта у пацієнтів груп дослідження залежно від віку.



У віковому інтервалі 46–55 років у осіб основної групи ГП II ступеня діагностували в 1,3 раза частіше, ніж у групі порівняння ( $33,33 \pm 5,80$ ) % проти ( $25,0 \pm 8,18$ ) %, а ГП III ступеня у віковій групі 46–55 років із захворюваннями ШКТ об'єктивізували у ( $56,06 \pm 6,11$ ) % оглянутих, що було у 1,4 раза більше стосовно відповідних значень у пацієнтів без соматичних захворювань – ( $39,28 \pm 9,22$ ) %. Пародонтоз діагностували тільки у старшій віковій групі (46–55 років) у пацієнтів із захворюваннями ШКТ, на частку якого припадало ( $7,57 \pm 3,26$ ) % оглянутих.

Поширеність захворювань пародонта в осіб із патологією ШКТ (рис. 2), залежно від тривалості соматичного захворювання, до 1 року складала ( $55,56 \pm 9,56$ ) %, при наявності захворювань від 1–5 років –

( $76,47 \pm 7,27$ ) % та, збільшуючись у подальшому, при тривалості захворювань ШКТ від 11 до понад 15 років становила ( $90,47 \pm 4,53$ ) % та (100) % відповідно.

Структура захворювань пародонта у групах дослідження, залежно від тривалості соматичного захворювання, виглядала таким чином: інтактний пародонт у групі з тривалістю захворювання ШКТ від 1 року та від 1–5 років, діагностували в однакових відсотках ( $44,44 \pm 9,56$ ) % та ( $41,18 \pm 8,44$ ) %. Зі збільшенням тривалості соматичного захворювання частка здорового пародонта зменшувалась та становила ( $9,52 \pm 4,52$ ) % при тривалості захворювання 11–15 років, а при наявності патології ШКТ у пацієнтів понад 15 років, інтактний пародонт не діагностували. Гінгівіт діагностували у ( $33,33 \pm 9,07$ ) % оглянутих при тривалості захворю-

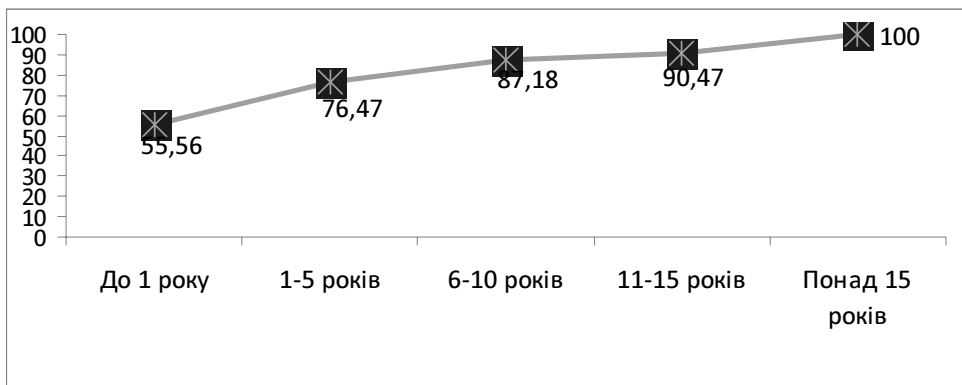


Рис. 2. Поширеність захворювань пародонта у групах дослідження залежно від тривалості соматичного захворювання.

вання ШКТ до 1 року та у ( $14,71 \pm 6,07$ ) % пацієнтів із наявністю соматичних захворювань від 1 до 5 років. При перебігу захворювань ШКТ від 6 до понад 15 років гінгівіт не діагностували. При збільшенні тривалості захворювань досліджували підвищення частки пацієнтів із пародонтитом: від ( $22,22 \pm 8,00$ ) % оглянутих при наявності захворювання ШКТ до 1 року, близько ( $87,17 \pm 5,35$ ) % хворих при тривалості захворювання 6–10 років. Максимальні значення розповсюдження захворювань ШКТ об'єктивізувались у пацієнтів із тривалістю захворювання 11–15 років ( $90,47 \pm 4,53$ ) % та понад 15 років ( $92,18 \pm 3,35$ ) %. Пародонтоз діагностували у 5 обстежених ( $7,81 \pm 3,35$ ) % з наявністю соматичного захворювання понад 15 років.

**ВИСНОВКИ** Вже при перебігу захворювань ШКТ до 1 року у пацієнтів констатували картину більш поширеного та значно глибшого дистрофічно-запального ураження пародонта порівняно з групою контролю. Послідовний аналіз у вікових групах при вірогідних відмінностях із контролем демонстрував посилення виявлених особливостей раннього дистрофічно-запального ураження пародонта та швидкого

його прогресування, що, ймовірно, пов'язано з наявністю запальних захворювань шлунково-кишкового тракту в даного контингенту хворих.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вуколов Э. А. Основы статистического анализа : практикум по стоматологическим методам и исследованию операций с использованием пакетов Statistica и Excel / Э. А. Вуколов. – М. : Форум, 2008. – 464 с.
2. Генералізований пародонтит : монографія для студентів вищих навчальних медичних закладів, інтернів, лікарів-стоматологів, сімейних лікарів / Т. Д. Заболотний, А. В. Борисенко, А. В. Марков, І. В. Шилівський. – Львів : ГалДент, 2011. – 240 с.
3. Заболотний Т. Д. Запальні захворювання пародонта : монографія для студентів вищих медичних навчальних закладів, інтернів, лікарів-стоматологів, сімейних лікарів / Т. Д. Заболотний, А. В. Борисенко, Т. І. Пупін. – Львів : ГалДент, 2013. – 205 с.
4. Обследование стоматологического больного : метод. реком. / [И. К. Луцкая, В. А. Кульчицкий, Я. А. Лесоцкая и др.]. – Мн., 2001. – 20 с.
5. Schein W. Helicobacter pylori and the mouth cavity – overview and perspectives / W. Schein, S. Meryn // Wien. Klin. Wochenschr. – 2004. – Vol. 17. – P. 547–549.

Отримано 21.08.14

## ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ПРОГЕНІТОРНИХ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЯК МЕТОД НЕПРЯМОЇ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЄЮ КІНЦІВКИ

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ПРОГЕНІТОРНИХ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЯК МЕТОД НЕПРЯМОЇ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЄЮ КІНЦІВКИ – Методи непрямой реvascularization, що ґрунтуються на використанні клітинних технологій, є перспективним напрямком у комплексному лікуванні хворих із хронічною ішемією кінцівок. Метою наукової роботи було дослідити за допомогою імуногістохімічного та електронно-мікроскопічного методів процеси, що відбуваються у м'язовій тканині хворих із хронічною ішемією кінцівок після трансплантації прогеніторних клітин фетальної печінки. Проведені дослідження свідчать про активацію у післятрансплантаційному періоді процесів неангіогенезу в ішемізованій м'язовій тканині, при чому процеси стимуляції ангіогенезу фіксуються протягом року після введення клітин фетальної печінки.

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ПРОГЕНІТОРНИХ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЯК МЕТОД НЕПРЯМОЇ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ У БОЛЬНИХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ КОНЕЧНОСТИ – Методи непрямой реvascularization, что основываются на использовании клеточных технологий, являются перспективным направлением в комплексном лечении больных с хронической ишемией конечностей. Проведено исследование, целью которого было изучить с помощью иммуногистохимического и электроно-микроскопического методов процессы, которые происходят в мышечной ткани больных с хронической ишемией конечности, после трансплантации прогеніторных клеток фетальной печени. Результаты исследования свидетельствуют об активации в послетрансплантационном периоде процессов неангиогенеза в ишемизованной мышечной ткани, причем процессы стимуляции ангиогенеза фиксируются на протяжении года после введения клеток фетальной печени.

TRANSPLANTATION OF FETAL LIVER PROGENITOR CELLS AS A METHOD OF INDIRECT REVASCLARIZATION IN PATIENTS WITH CHRONIC LIMB ISCHEMIA – The methods of indirect revascularization based on the use of cellular technologies are a very promising type of complex treatment of patients with chronic limb ischemia. The goal of the research work was to study the processes occurring in the muscular tissue of the patients with chronic limb ischemia after transplantation of fetal liver progenitor cells by means of immunohistochemical and electron microscopic methods. The performed studies have shown the activation of neoangiogenesis processes within the post-transplantation period in ischemic muscular tissue, where the stimulation processes of angiogenesis remain in place for one year following the administration of fetal liver cells.

**Ключові слова:** хронічна ішемія, непрямая реvascularization, фетальна печінка.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия, непрямая реvascularization, фетальная печень.

**Key words:** chronic ischemia, indirect revascularization, fetal liver.

**ВСТУП** Розвиток біотехнології та клітинної біології зробило клітину засобом лікування багатьох захворювань [1], у тому числі лікування хронічних ішемічних станів [2, 3].

Прогеніторні клітини фетальної печінки людини 6–8 тижнів гестації експресують CD34<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD45Ra<sup>low</sup>, CD71<sup>low</sup>, що свідчить про високий потенціал трансди-

ференціювання до ангіобластів та ендотеліоцитів – основної складової капіляра, зумовлюючи значну потенцію до стимуляції процесів ангіогенезу, ніж автоклітини кісткового мозку або жирової тканини [5].

Метою роботи стало дослідити за допомогою імуногістохімічного та електронно-мікроскопічного методів процеси, що відбуваються у м'язовій тканині хворих із хронічною ішемією кінцівок після трансплантації прогеніторних клітин фетальної печінки.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Клінічне дослідження проводили у відділі мікросудинної та пластичної хірургії Національного інституту хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова та клінічній базі ТОВ "Інститут клітинної терапії". Хронічна ішемія II Б–IV ступенів була зумовлена облітеруючим атеросклерозом або ендартеріотом, середній вік хворих складав 53,5 року. У всіх хворих було констатовано неможливість виконання реконструктивних операційних втручань на артеріальному руслі нижньої кінцівки. Клітинну трансплантацію виконували вводючи клітини локально (вздовж облітерованих судин) та системно (внутрішньовенно).

Алгоритм дослідження включав загальноклінічні тести, артеріографічне дослідження та визначення стану мікроциркуляторного русла за допомогою лазерної доплерівської флуометрії. Окрім того, у хворих до та на 1–6–12 місяць після клітинної трансплантації, під місцевим знеболюванням вилучали біоптати м'язової тканини з передньомілковою та задньомедіальної груп м'язів. Надалі біоптати досліджували за допомогою імуногістохімічного та електронно-мікроскопічного методів. При проведенні імуногістохімічних досліджень застосовували непрямий стрептавідинпероксидазний метод виявлення рівня експресії антигенів віментину, фактора Віллебранда та колагену IV типу. Зрізи біоптату м'язової тканини товщиною 40–60 нм, які отримали на ультратомі LKB-III, вивчали в електронному мікроскопі ПМ-125К.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Ішемічне ураження призводить до ультраструктурних змін ендотеліоцитів капілярів м'язової тканини, зменшення та набряку. В зв'язку з порушенням базального шару має місце підвищення проникності капіляра та "пропотівання" компонентів крові в периваскулярну зону. Фіксували капіляри з різко звуженим просвітом, що зумовлено збільшеною кількістю колагенових волокон і сполучної тканини та розвитком перекапілярного фіброзу. Просвіт деяких капілярів був цілком заповнений цитоплазматичним детритом десквамованих клітин, що свідчить про пошкодження цитоплазматичної мембрани ендотеліальних клітин. Суттєві зміни фіксуються в мітохондріях та плазматичному ретикулумі, що є свідченням значного зниження внутрішньоклітинних енергетичних процесів. Наявні поодинокі ендотеліоцитоподібні молоді клітини є функціонально неактивними та не забезпечують компенсаторну відповідь м'язової тканини на ішемічне ураження.

Результати електронно-мікроскопічного дослідження корелювали з імуногістохімічними тестами. Імуногістохімічна експресія фактора віментин в ділянках судинних пучків пери- та ендомізію була нерівномірною, а колагену IV типу експресувався лише в зруйнованій базальній мембрані судин. Експресія фактора Віллебранда, який є маркером ангиогенезу, в зразках м'язової тканини хворих із хронічною ішемією була негативною.

За даними ультраструктурного дослідження, на 6 місяць після трансплантації спостерігають значну кількість молодих ендотеліоцитів та низькодиференційованих ендотеліоподібних клітин, що мають ознаки активної диференціації. Для молодих ендотеліальних клітин характерне розширення ендоплазматичного ретикулуму, наявність мітохондрій з гіперосмованим матриксом, піноцитозних везикул та електронно-щільних тілець (Вейбеля-Палладе), збільшення кількості полісом та окремих фібрилярних структур (рис. 1).

Фіксується суттєве збільшення просвіту мікросудин, збільшується також кількість оточуючих їх ендотеліоцитів, які мали значну кількість цитоплазматичних виростів та піноцитозних бульбашок. У процесі руху ендотеліальних клітин або їх відособлення формуються міжклітинні просвіти та тяжі. В подальшому ці клітинні тяжі завдяки процесу каналізації перетворюються у своєрідні клітинні трубочки, з яких формуються зрілі функціональні капіляри.

Результати імуногістохімічного аналізу свідчили про тривалу активність процесів регенерації та ангиогенезу. Фіксували наявність вираженої експресії фактора Віллебранда та мезенхімального фактора віментин, особливо в ділянках ендомізію та мiosимпласту. Експресія колагену IV типу була дещо посиленою, особливо в стінці новоутворених капілярів (рис. 2).

Результати електронно-мікроскопічного дослідження на 12 місяць після трансплантації свідчили про наявність у біоптатах молодих ендотеліоцитів. Останні характеризувались різним ступенем електронно-щільної цитоплазми, в якій містяться полісоми, помірно розвинутий ендоплазматичний ретикулум та мітохондрії з щільним матриксом. З боку базальної мембрани виявлялись низькодиференційовані ендотеліоподібні клітини з вираженими піноцитозними везикулами. В деяких клітинах вакуолі містили мембранні обривки та мієлінові фігури. Інші ендотеліальні клітини мали ознаки дегенерації, що проявлялось у вигляді просвітлення цитоплазматичного матриксу, втратою мітохондріями крист, зайвою вакуолізацією. Найбільш активними деструкціями були підтверджені мікрровирости та люмінальні ділянки цитоплазми. Зміни ультраструктури ендотеліальної клітини пов'язані з формуванням гранул ендоплазматичної сітки, багато численних везикул та комплексу Гольджі.

Загалом результати електронно-мікроскопічного дослідження на прикінцевий термін дослідження свідчили про поступову стабілізацію процесів стимульованого ангиогенезу та функціонування розвинутої капілярної сітки.

**ВИСНОВКИ** 1. Хронічний ішемічний стан призводить до пригнічення компенсаторного тканинного ангиогенезу та обтурації просвіту капілярів десквамованими ендотеліальними клітинами, що призводить до порушення кровообігу на мікродіаляторному рівні.

2. Трансплантація прогеніторних стовбурових клітин фетальної печінки призводить вже до першо-

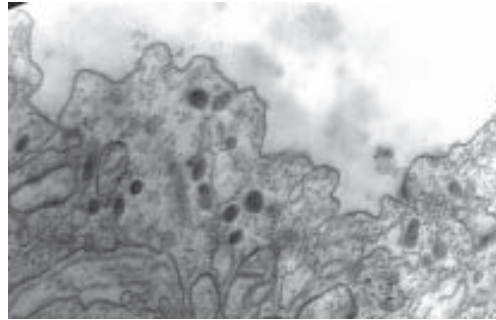


Рис. 1. Фрагменти молодих ендотеліальних клітин, що містять електронно-щільні гранули (тілець Вейбеля-Палладе), піноцитозні бульбашки та зигзагоподібну люмінальну поверхню цитоплазми. x 23 000.



Рис. 2. Експресія колагену IV типу. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення колагену IV типу з дофарбовуванням гематоксилином Майєра. Ок. 10. Об. 20.

го місяця після введення клітинного транспланта до суттєвої активації процесів ангиогенезу.

3. Стимульований ангиогенез характеризується появою молодих ендотеліальних клітин різного ступеня диференціації, які утворюють активно функціональну капілярну сітку, що підтверджується результатами електронно-мікроскопічного дослідження та імуногістохімічними тестів.

4. Трансплантація прогеніторних клітин фетальної печінки може розглядатися як ефективний і перспективний метод непрямой ревазуляризації кінцівки та застосовуватись в комплексному лікуванні хворих із хронічною ішемією кінцівок.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андожская Ю. С. Современные методы оценки микроциркуляции в эфферентной терапии при лечении больных с атеросклерозом / Ю. С. Андожская, М. Б. Гирина, Е. Ю. Васина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – Т. 1, № 21. – С. 52–59.
2. Dulak J. Angiogenic gene therapy with vascular endothelial growth factor - Hope or Hype / J. Dulak, A. Jozkowicz // European Surg. – Acta Chirurgica Austriaca. – 2002. – Vol. 34, № 2. – P. 101–104.
3. Rissanen T. Gene therapy for therapeutic angiogenesis in critically ischaemic lower limb - on the way to the clinic / T. Rissanen, I. Yajanto, S. Yla-Herttuala // European J. of Clinical Investigation. – 2001. – № 31. – P. 651–658.
4. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomized controlled trial / E. Tuteishi-Yuyama, H. Matsubara, T. Murohara [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 427–435.
5. Кухарчук А. Л. Стволовые клетки: эксперимент, теория, клиника. Эмбриональные, мезенхимальные, нейральные и гемопоэтические стволовые клетки / А. Л. Кухарчук, В. В. Радченко, В. М. Сирман. – Черновцы : Золоті литаври, 2004. – 505 с.

Отримано 09.06.14



### ВИБІР МЕТОДУ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ, УСКЛАДНЕНОЮ ХОЛЕДОХОЛІТІАЗОМ

ВИБІР МЕТОДУ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ, УСКЛАДНЕНОЮ ХОЛЕДОХОЛІТІАЗОМ – Проведено аналіз результатів лікування 91 пацієнта із жовчнокам'яною хворобою, ускладненою холедохолітазом. Для інформативності біліарної обструкції та верифікації холедохолітазу було використано ендоскопічну ретроградну панкреатохолангіографію і магнітно-резонансну томографію з холангіопанкреатографією. Вибір операційного втручання в умовах жовчнокам'яної хвороби з холедохолітазом базувався на оцінці ступеня тяжкості жовтяниці й дилатації холедоха. Відкриті операційні втручання визнані як одноступінні, були виконані у 52 пацієнтів (57,14 %). Ендоскопічну тактику застосовували у 18 пацієнтів (19,78 %). У 21 (23,07 %) хворого були виконані одноступінні лапароскопічні операції. Проведене дослідження свідчить, що у значній частині пацієнтів конкременти з проток можуть бути видалені при виконанні лапароскопічної їх ревізії, що дає змогу значно скоротити термін перебування в стаціонарі та знизити частоту ранніх і пізніх післяопераційних ускладнень. У хворих похилого та старечого віку для видалення конкрементів виправдано використання ендоскопічної папілосфінктеротомії з літоекстракцією або ендопротезуванням холедоха.

ВЫБОР МЕТОДА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОСЛОЖНЕННОЙ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ – Проведен анализ результатов лечения 91 больного желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом. Для информативности билиарной обструкции и верификации холедохолитиаза была использована эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография и магнитно-резонансная томография с холангиопанкреатографией. Выбор оперативного вмешательства в условиях желчнокаменной болезни с холедохолитиазом базировался на оценке степени тяжести желтухи и увеличения холедоха. Открытые операционные вмешательства одноступенные, были выполнены 52 пациентам (57,14 %). Эндоскопическая тактика была применена у 18 пациентов (19,78 %). У 21 (23,07 %) больного были выполнены одноступенные лапароскопические операции. Проведенное исследование свидетельствует, что у значительной части пациентов конкременты с протоков могут быть удалены при выполнении лапароскопической их ревизии, что позволяет значительно сократить пребывания в стационаре и снизить частоту ранних и поздних послеоперационных осложнений. У больных пожилого и старческого возраста для удаления конкрементов оправданно использование эндоскопической папилосфинктеротомии с литоэкстракцией или эндопротезированием холедоха.

SELECTION METHOD OF SURGICAL TREATMENT CHOLELITHIASIS COMPLICATED CHOLEDOCHOLITHIASIS – The analysis of the results of treating 91 patients cholelithiasis complicated choledocholithiasis. For information content of biliary obstruction and choledocholithiasis verification was used endoscopic retrograde pankreatoholanhiohrafy and magnetic resonance imaging with cholangiopancreatography. Choice of operations at the cholelithiasis of choledocholithiasis was based on an assessment

of the severity of jaundice and choledochal dilatation. Open surgeries recognized as a one-stage, were performed in 52 patients (57.14 %). Endoscopic tactic was used in 18 patients (19.78 %). In 21 (23.07 %) patients were performed laparoscopic one-stage operation. The study shows that a significant proportion of patients with duct calculus can be removed when performing laparoscopic their audit, which gives an opportunity to shorten hospital stay and reduce the incidence of early and late after surgery complications. Patients elderly to remove calculus justified the use of endoscopic papillosphincterotomy removal of stones or choledochal arthroplasty.

**Ключові слова:** холедохолітаз, лапароскопічне лікування.

**Ключевые слова:** холедохолитиаз, лапароскопическое лечение.

**Key words:** choledocholithiasis, laparoscopic treatment.

**ВСТУП** Частота хірургічних втручань з приводу жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) займає друге місце після апендектомії. За останнє десятиріччя хірургічна тактика перетерпіла ряд змін, пов'язаних із розробкою і впровадженням лапароскопічної холецистектомії, що стала “золотим стандартом” лікування неускладненого калькульозного холецистити. Достатньо складними і не вирішеними залишаються питання хірургічної тактики при ускладнених формах ЖКХ.

Метою дослідження стала оптимізація хірургічного лікування хворих на калькульозний холецистит, ускладнений холедохолітазом, із урахуванням операційного ризику і можливостей сучасних діагностичних та малоінвазивних хірургічних технологій.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Проведено аналіз результатів лікування 91 пацієнта із жовчнокам'яною хворобою, ускладненою холедохолітазом. У віці 20–59 років було 73 хворих (80,21 %), 60–74 роки – 14 (15,38 %), 75 років і більше – 4 (4,39 %). У терміни до 1 тижня з моменту захворювання надійшло 54,1 % пацієнтів, до 2 тижнів – 36,9 %, до 3 тижнів – 9 %. Чоловіків було 36,26 %, жінок – 63,73 % (табл.1). Хворих з обтураційною жовтяницею (ОЖ) поділили за ступенем тяжкості, яку визначали на основі рівня білірубину при госпіталізації: I ступінь – 45 хворих (49,45 %) – до 100 мкмоль/л; II ступінь – 28 (30,76 %), 100–200 мкмоль/л; III ступінь – 18 (19,78 %), більше 200 мкмоль/л.

У зв'язку з варіабельністю клінічної симптоматики, для більш високої інформативності біліарної обструкції та верифікації холедохолітазу було використано ендоскопічну ретроградну панкреатохолангіографію (ЕРПХГ) і магнітно-резонансну томографію з холангіопанкреатографією. Інформативність і чутливість даних методів становила 100 %.

Таблиця 1. Поділ хворих за віком і статтю

Стать пацієнта	Вікова група			Усього
	20–59 років	60–74 роки	75–89 років	
Жінки	46	9	3	58 (63,73 %)
Чоловіки	27	5	1	33 (36,26 %)
Усього	73 (80,21 %)	14 (15,38 %)	4 (4,39 %)	91 (100 %)



Лапароскопічні операції проводили на лапароскопічному обладнанні фірми "Olympus" (Японія) та "KarlStorz" (Німеччина). Проводили біохімічні дослідження для встановлення функціонального стану печінки. Рівень загального білірубину визначали за допомогою набору реактивів для отримання загального та прямого білірубину в сироватці крові за методом Ендрашика (Recommendation on a Uniform Bilirubin Standard, 1962). Ферментативний спектр охоплював визначення активності аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) за допомогою набору реактивів за методом Райтмана – Френкеля (S. Reitman, S. Frankel, 1957).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Вибір операційного втручання в умовах ЖКХ із холедохолітазом базувався на оцінці ступеня тяжкості жовтяниці й дилатації холедоха (табл. 2).

Відкриті операційні втручання визнані як одноетапні, були виконані у 52 пацієнтів (57,14 %). У 46 (88,46 %) з них проведено холецистектомію з холедоходуоденостомією і у 6 (11,54 %) – холецистектомію з міні-доступу з холедохолітотомією і зовнішнім дрениванням холедоха. Дані операційні втручання були виконані в плановому порядку у хворих молодого та середнього віку з легким і середнім ступенями ОЖ, I–II класами операційно-анестезіологічного ризику (ОАР).

Таблиця 2. Типи операцій залежно від ступеня дилатації холедоха

Тип операційних втручань		Ступінь дилатації холедоха		
		7–11 мм	12–19 мм	20 мм і більше
Відкриті операційні втручання	Холецистектомія з холедоходуоденостомією	24	22	
	Холецистектомія з міні-доступу з холедохолітотомією і зовнішнім дрениванням холедоха		6	
Лапароскопічні операційні втручання	ЛХЕ, ЛХЛТ, інтраопераційна відеоревізія холедоха, глухий шов холедоха	10		
	ЛХЕ, ЛХЛТ, інтраопераційна холангіографія, дренивання холедоха через куксу міхурової протоки	11		
Ендоскопічні методи лікування	ЕПСТ із назобіліарним дрениванням, з наступним ендопротезуванням холедоха			10
	ЕПСТ із літоекстракцією			8
Усього		45 (49,45 %)	28 (30,76 %)	18 (19,78 %)

Ендоскопічну тактику застосовували у 18 пацієнтів (19,78 %), з них 10 проведено ендоскопічну папілосфінктеротомію (ЕПСТ) з назобіліарним дрениванням, з наступним ендопротезуванням холедоха і у 8 пацієнтів – ЕПСТ з літоекстракцією. Розроблену тактику використали у хворих похилого та старечого віку з тяжким ступенем ОЖ і 4 класом ОАР. Усіх хворих прооперували в екстреному порядку для ліквідації обтураційного холестазу.

У 21 (23,07 %) хворого були виконані одноетапні лапароскопічні операції. З них, у 10 (47,61 %) – лапароскопічну холецистектомію (ЛХЕ), лапароскопічну холедохолітотомію (ЛХЛТ), інтраопераційну відеоревізію холедоха з накладанням глухого шва і у 11 хворих (52,38 %) виконали ЛХЕ, ЛХЛТ, інтраопераційну холангіографію із зовнішнім дрениванням холедоха через куксу міхурової протоки. Характерно, що одноетапні лапароскопічні операційні втручання виконували з легким ступенем ОЖ і I–II класами ОАР у хворих молодого та середнього віку при відсутності гострого холангіту, складних топографоанатомічних умов, високого ризику пошкодження навколишніх структур.

Порівняльний аналіз міні-інвазивних і традиційних методів операційного лікування хворих із холедохолітазом показав, що частота післяопераційних ускладнень при міні-інвазивних втручаннях у 2,9 раза менша, ніж при традиційних і, рівень післяопераційної летальності зменшився в 4,7 раза.

**ВИСНОВОК** Проведене дослідження свідчить про те, що у значної частини пацієнтів із ЖКХ, ускладненою холедохолітазом, конкременти з проток можуть бути видалені при виконанні лапароскопічної їх ревізії, що дає змогу значно скоротити термін перебування в

стаціонарі та знизити частоту ранніх і пізніх післяопераційних ускладнень, поліпшити віддалені результати операційного лікування за рахунок збереження анатомічної і функціональної цілості великого дуоденального сосочка. У хворих похилого та старечого віку з тяжким ступенем ОЖ і 4 класом ОАР для видалення конкрементів із холедоха виправдано використовувати ЕПСТ з літоекстракцією або ендопротезуванням холедоха.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Оптимизация хирургической тактики лечения больных с обтурационной желтухой, обусловленной холедохолитиазом / Л. А. Ковальчук, И. Я. Дзюбановский, И. И. Смачило [и др.] // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : материалы конгресса Донецк, 18–20 сентября. — 2013. — С. 107–108
2. Майстренко Н. А. Холедохолитиаз : руководство для врачей / Н. А. Майстренко, В. В. Стуколов // Санкт-Петербург, ЭЛБИ-СПБ, 2000. — 288 с.
3. Оптимальний підхід до лікування холедохолітазу в еру лапароскопічної хірургії: одно- або двохетапні операції? / В. В. Грубнік, О. Л. Ковальчук, С. В. Калінчук, О. І. Ткаченко // Хірургія України. — 2007. — № 1. — С. 36–40.
4. Шляхи оптимізації лікувальної тактики у хворих з жовчнокам'яною хворобою, ускладненою механічною жовтяницею / В. П. Кришень, В. В. Задорожний, О. А. Полюдов [та ін.] // Хірургія України. — 2007. — № 1. — С. 54–57.
5. Выбор метода хирургического лечения холедохолитиаза / Ю. М. Конаненко, Л. Е. Латарья, С. А. Данилов [и др.] // Анналы хир. гепатол. — 2011. — № 16:4. — С. 56–60.
6. Грубнік В. В. Лапароскопические вмешательства на желчных протоках у больных с механической желтухой: преимущества и недостатки / В. В. Грубнік, А. И. Ткаченко : материалы IV з'їзду асоціації лікарів ендоскопістів України, 10–12 червня. — 2010. — С. 50.

Отримано 08.09.14

### ДИНАМІКА РІВНІВ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ IL-1 $\beta$ ТА IL-6 ЯК МАРКЕРІВ ОПЕРАЦІЙНОЇ ТРАВМИ У ХВОРИХ УРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ

ДИНАМІКА РІВНІВ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ IL-1 $\beta$  та IL-6 ЯК МАРКЕРІВ ОПЕРАЦІЙНОЇ ТРАВМИ У ХВОРИХ УРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ – За даними літератури, при операційній травмі у судинне русло йде викид значної кількості біологічно активних речовин. Чим менший об'єм операційної рани, чим якісніше проведено анатомічне відновлення тканин при мінімальній крововтраті, тим менше виділяється прозапальних речовин (інтерлейкінів, антипроліферативних факторів тощо). Дослідження виконували впродовж 2011–2013 рр. на базі урологічного відділення Хмельницької обласної лікарні та включає дані, отримані у 62 пацієнтів, яким були виконані операційні втручання при урологічній патології. З них 32 пацієнти склали основну групу, яким виконано ендовідеохірургічні (ЕВХ) операційні втручання та 30 пацієнтів, що склали контрольну групу, яким виконані класичні відкриті операційні втручання. Ми вивчали динаміку концентрації інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) та інтерлейкіну-6 (IL-6). Більш інформативними виявлені зміни концентрації інтерлейкіну-6. У загальному його передопераційний показник був однаковим в обох групах, а після операції у пацієнтів контрольної групи зріс значно і склав (24,8 $\pm$ 3,5) пг/мл, проти 10,4 $\pm$ 1,2 в основній групі (p<0,05). Підвищений рівень цього інтерлейкіну вірогідно корелював із розміром операційної рани (r=0,45), об'ємом крововтрати під час операції (r=0,44), інтенсивністю післяопераційного болювого синдрому (r=0,48), гематурією (r=0,48) та лейкоцитозом крові (r=0,38) (p<0,05). Таким чином, показники IL-6 досить чітко відображають об'єм операції та ступінь її травматичності.

ДИНАМІКА УРОВНЕЙ ІНТЕРЛЕЙКИНОВ IL-1 $\beta$  И IL-6 КАК МАРКЕРОВ ОПЕРАЦИОННОЙ ТРАВМЫ В БОЛЬНЫХ УРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ – По данным литературы при операционной травме в сосудистое русло идет выброс значительного количества биологически активных веществ. Чем меньше объем операционной раны, чем качественнее проведено анатомическое восстановление тканей при минимальной кровопотере, тем меньше выделяется провоспалительных веществ (интерлейкинов, антипролиферативных факторов и т.д.). Исследование выполнялось в течение 2011–2013 гг. на базе урологического отделения Хмельницкой областной больницы и включало данные, полученные в 62 пациентов, которым были выполнены оперативные вмешательства при урологической патологии. Из них 32 пациента составили основную группу, которым выполнены эндовидеохирургические (ЭВХ) оперативные вмешательства и 30 пациентов, составивших контрольную группу, которым выполнены классические открытые оперативные вмешательства. Мы изучали динамику концентрации интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и интерлейкина-6 (IL-6). Более информативными оказались изменения концентрации интерлейкина-6. В общем его предоперационный показатель был одинаковым в обеих группах, а после операции у пациентов контрольной группы вырос значительно и составил (24,8 $\pm$ 3,5) пг/мл, против 10,4 $\pm$ 1,2 в основной группе (p<0,05). Повышенный уровень этого интерлейкина достоверно коррелировал с размером операционной раны (r=0,45), объемом кровопотери во время операции (r=0,44), интенсивностью послеоперационного болевого синдрома (r=0,48), гематурией (r=0,48) и лейкоцитозом крови (r=0,38) (p<0,05). Таким образом, показатели IL-6 достаточно четко отражают объем операции и степень ее травматичности.

DYNAMICS OF IL-1 $\beta$  AND IL-6 INTERLEUKIN LEVELS AS MARKERS OF OPERATIONAL TRAUMA IN PATIENTS OF

UROLOGY PROFILE – During surgical trauma, a significant amount of biologically active substances. The smaller volume of the surgical wound, the less is released inflammatory agents (interleukins, antiproliferative factor, etc.). The study was performed during 2011–2013. On the basis of the Urology Department Khmelnytsky Regional Hospital and includes data obtained in 62 patients who had undergone surgery for urological pathology. Of these 32 patients the main group, which met endovideohirurgichni surgery and 30 patients in the control group, which performed classic open surgery. In our work, we have studied the dynamics of the concentration of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and interleukin-6 (IL-6) were more informative changes in the concentration of interleukin 6 in all his pre-operative was similar in both groups, and after surgery in the control group increased significantly to (24.8 $\pm$ 3.5) pg/ml vs. 10.4 $\pm$ 1.2 in the study group (p<0.05). Elevated levels of interleukin depended on the size of the surgical wound (r=0,45), blood loss during surgery (r=0.44), postoperative pain intensity (r=0.48), haematuria (r=0.48), and blood leukocytosis (r=0.38) (p<0,05). Therefore, the performance of IL-6 quite clearly indicate the volume of transactions and the degree of trauma.

**Ключові слова:** інтерлейкіни-1, -6, цитокіни сироватки крові, операційна травма.

**Ключевые слова:** интерлейкины-1, -6, цитокины плазмы крови, операционная травма.

**Key words:** interleukins-1, -6, cytokines of blood plasma, surgical trauma.

**ВСТУП** Операційна травма супроводжується викидом у судинне русло біологічно активних речовин. С. І. Gunter та співавт. [8] акцентують увагу на тій закономірності, що чим менший об'єм операційної рани, чим краще попереджено її інфікування, чим більш анатомічно проведено відновлення тканин при мінімальній крововтраті, тим менше виділяється таких прозапальних речовин, як інтерлейкіни, антипроліферативні фактори тощо. Застосування малоінвазивних методик сприяє більш швидкій регенерації тканин, зменшенню кількості септичних ускладнень. На сьогодні ще не до кінця з'ясовані особливості впливу малоінвазивної хірургії при тяжких нозологічних формах патології нирок на швидкість та перебіг репаративних процесів у післяопераційному періоді.

Для верифікації об'єму операційної травми ми визначили рівень прозапальних IL-1 $\beta$  та IL-6 у крові, вважається, що їх кількість зростає пропорційно до об'єму операційної травми та формування запалення [2–4]. Цитокіни – низькомолекулярні речовини масою до 50 кД, що синтезуються системно і місцево різними клітинами, до числа яких належать макрофаги, Т-клітини, фібробласти, нейтрофіли, кератиноцити, ендотеліоцити. Значна їх частина бере участь в імунних процесах, опосередковує запалення і ділиться на про- і протизапальні. До основних прозапальних цитокінів відносять фактор некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) та інтерлейкіни: IL-1, IL-6, IL-8.

Інтерлейкін-1 – це протеїн, що продукується макрофагами і клітинами кістково-мозкового походження.

ня, крім еритроцитів. IL-1 не тільки медіатор запалення та імуностимулятор, він також безпосередньо підсилює секрецію АКТГ і  $\beta$ -ендорфіну клітинами передньої частки гіпофіза. Це слугує ще одним прикладом того, як на периферії гуморального фактора посилюється (можливо в результаті синергізму) вираження постхірургічних стресових реакцій, викликаних ноцицептивною аферентною трансмісією. IL-1 відіграє важливу роль у розвитку післяопераційного болю [5].

Інтерлейкін-6 – глікопротеїн, який, головним чином, підвищує потенціал уродженого імунітету і сприяє синтезу в печінці гострофазових білків. IL-6 виявляється в крові після введення ендотоксинів, а також після деяких операцій і термічної травми [5, 7].

Метою дослідження стало вивчити динаміку зміни рівнів IL-1 $\beta$  та IL-6 як показники об'єму операційної травми.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дослідження виконували впродовж 2011–2013 рр. на базі урологічного відділення Хмельницької обласної клінічної лікарні та включає дані, отримані у 62 пацієнтів, яким були виконані операційні втручання при урологічній патології. З них 32 пацієнти склали основну групу, яким виконано ендовідеохірургічні операційні втручання та 30 пацієнтів, що склали контрольну групу, яким виконано класичні відкриті операційні втручання.

Дослідження інтерлейкінів проведено методом імуноферментного аналізу (ІФА) на апаратурі "TECAN" виробництва фірми "SUNRISE" (Швейцарія), шейкери PS-100 (Латвія), промивач "Human" (ФРН). Набір реагентів А-8766 "Інтерлейкін – 1 бета – ІФА – Бест"

(м. Новосибірськ, Росія). Набір реагентів А-8768 "Інтерлейкін – 6 – ІФА – Бест" (м. Новосибірськ, Росія). Одиниці вимірювання – пг/мл. Нормативні показники: IL-1 $\beta$  = 0–11 пг/мл, IL-6 – 0–10 пг/мл.

Комплекс формується при послідовному внесенні в плату відповідних реагентів, надлишок яких після інкубації видаляють аспірацією і промиванням плати. Кількість зв'язаного кон'югата, що визначає інтенсивність розвитку формування в кожній лунці після добавки розчину хромагену, пропорційна кількості IL-1 $\beta$  та IL-6, відповідно, у взірці, який досліджують. Результат аналізу вираховують за калібрувальним графіком після вимірювання оптичної густини.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** У загальному передопераційний рівень цитокінів був однаковим в обох групах (рис. 1). У післяопераційному періоді концентрація IL-1 $\beta$  дещо зросла до 6,2 пг/мл в обох групах, а ось рівень IL-6 у пацієнтів контрольної групи після операції зріс значно і склав (24,8 $\pm$ 3,5) пг/мл (проти 10,4 $\pm$ 1,2 в основній групі,  $p < 0,05$ ). Підвищений рівень IL-6 мав вірогідні кореляції з розміром операційної рани ( $r = 0,45$ ), об'ємом крововтрати під час операції ( $r = 0,44$ ), інтенсивністю післяопераційного больового синдрому ( $r = 0,48$ ), гематурією ( $r = 0,48$ ) та лейкоцитозом крові ( $r = 0,38$ ) ( $p < 0,05$ ). Таким чином, показники IL-6 досить чітко відображають об'єм операції та ступінь її травматичності. Наші дані співпадають із висновками, отриманими S. Narita та співавт. при виконанні радикальної простатектомії [6]. Зростання рівня IL-1 $\beta$  в зворотню корелювало тільки зі ступенем післяопераційної анемії ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,05$ ).

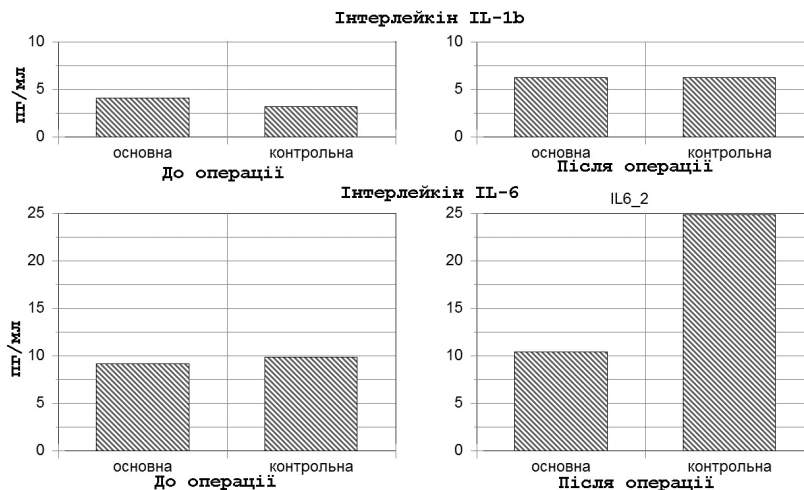


Рис. 1. Середня концентрація інтерлейкінів у крові до та після операції у пацієнтів основної та контрольної груп.

Таким чином, об'єм травматичності та рівень інвазивності при ЕВХ-втручаннях за комплексом клініко-лабораторних обстежень значно менший, ніж при класичних відкритих операцій, що, у свою чергу, позитивно впливає на самопочуття пацієнтів, скорочення терміну їх перебування в стаціонарі та подальшу реабілітацію.

**ВИСНОВКИ** 1. Найбільш інформативним показником ступеня тяжкості хірургічної агресії є інтерлейкін-6. Він пропорційно відображає ступінь і динаміку хірургічної травми.

2. Інтраопераційний рівень IL-6 і його пікова динаміка залежать від виду доступу, і меншою мірою від специфічності виконаного операційного прийому.

3. Нормалізація плазмової концентрації IL-6 відбувається удвічі швидше при використанні ендовідеохірургічного доступу порівняно з класичним відкритим операційним втручанням.

**Перспективи подальших досліджень** Продовжити вивчення цитокінового спектра сироватки крові як реакцію організму на операційну травму. Дослідити

можливість застосування патогенетично обґрунтованих методів корекції інтерлейкінового статусу організму.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Маркеры острого повреждения почек / И. И. Горда, А. Б. Безродный, О. В. Василенко, И.В. Данькевич // Серце і судини. – 2012. – № 3 (39). – С. 108–113.
2. Демьянов А. В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2. – № 3. – С. 20–35.
3. Комкин В. А. Оптимизация послеоперационного обезболивания с позиции контроля воспалительного ответа у пациентов ортопедического профиля / В. А. Комкин, Т. А. Жирова, В. А. Руднов // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7 (часть 1). – С. 105–108.
4. Systemic cytokine response after major surgery / R. J. Baigrie, P. M. Lamont, D. Kwiatkowski [et al.] // Br. J. Surg. – 1992. – Vol. 79. – P. 757–760.
5. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity / A. M. Cruickshank, W. D. Fraser, H. J. Bruns [et al.] // Clin. Sci. – 1990. – Vol. 79. – P. 161–165.
6. Comparison of surgical stress in patients undergoing open versus laparoscopic radical prostatectomy by measuring perioperative serum cytokine levels / S. Narita, N. Tsuchiya, T. Kumazawa [et al.] // J. Laparoendosc Adv. Surg. Tech. – 2013. – Vol. 23, № 1. – P. 33–37.
7. Interleukin-6 response to laparoscopic and open colectomy / Harmon G. D., Senagore A. J., Kilbride M. J., Warzunski M. J. // Dis. Colon. Rectum. – 1994. – Vol. 37. – P. 754–759.
8. Gunter C. I. New strategies in clinical care of skin wound healing / C. I. Gunter, H.-G. Machens // Eur. Surg. Res. – 2012. – Vol. 49. – P. 16–23.

Отримано 01.09.14



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

## СТАТЕВОВІКОВИЙ АНАЛІЗ ТРАВМИ ГОМІЛКИ У СТРУКТУРІ ПОЛІТРАВМИ

СТАТЕВОВІКОВИЙ АНАЛІЗ ТРАВМИ ГОМІЛКИ У СТРУКТУРІ ПОЛІТРАВМИ – Проведено ретроспективний аналіз 400 карт стаціонарного хворого постраждалих із політравмою, які перебували на лікуванні у КЗ ТОР “Тернопільська університетська лікарня” з 2008 до 2012 рр. Ранговий аналіз вибірки демонструє статевий, віковий та видовий склад травм гомілки у структурі політравми. Поєднані травми гомілки мали 51 особа, серед них чоловіків у 2,4 раза більше; усі пацієнти переважно працездатного віку. Найбільш часто незалежно від віку пошкодження гомілки поєднувалися з травмами голови та грудної клітки. Щодо вікових особливостей, то крім постраждалих старше 60 років, найбільш характерним було поєднання травм гомілки та голови, серед вказаної вікової групи – поєднання пошкоджень гомілки, таза та хребта.

ПОЛОВООВОЗРАСТНОЇ АНАЛІЗ ТРАВМ ГОЛЕНИ В СТРУКТУРІ ПОЛІТРАВМИ – Проведен ретроспективний аналіз 400 карт стаціонарного больного с политравмой, которые находились на лечении в КЗ ТОР “Тернопольская университетская больница” в период с 2008 по 2012 гг. Проведенный ранговый анализ показывает половой, возрастной и видовой состав травм голени в структуре политравмы. У 51 человека имелись сочетанные травмы голени, мужчин в исследуемой выборке было в 2,4 раза больше, чем женщин; все пострадавшие преимущественно трудоспособного возраста. Наиболее часто независимо от пола пострадавших встречалось сочетание поврежденной голени и травм головы и грудной клетки. Относительно возраста, то кроме группы пациентов старше 60 лет, наиболее характерным было сочетание травм голени и головы, в указанной группе – сочетание поврежденной голени, таза и позвоночника.

AGE AND GENDER ANALYSIS OF ASSOCIATED TIBIAL TRAUMA IN STRUCTURE OF POLYTRAUMA – Retrospective analysis of 400 cases of polytrauma was done among patients of Ternopil University Hospital during 2008–2012 years. It was analyzed age, gender and types of associated tibia injury. Such traumas 51 victims have, there were males in 2.4 times more than females; almost all patients were working age. Combination of tibia trauma with head and chest injury were the most frequent independently of victims' gender. Except patient older 60 years old, the association of tibia and cranio-cerebral traumas was the most common for all age groups. For mentioned age group the combination of tibial, pelvic and vertebral injury was characteristic.

**Ключові слова:** політравма, поєднані травми гомілки, стать, вік.

**Ключевые слова:** политравма, сочетанные травмы голени, пол, возраст.

**Key words:** polytrauma, associated tibia injury, gender, age.

**ВСТУП** Травматизм називають епідемією століття [1, 2]. Все частіше зустрічаються множинні й поєднані пошкодження, що супроводжуються розвитком важкого травматичного й геморагічного шоку. Травма є однією з трьох основних причин смертності, а серед населення до 40 років вона посідає перше місце [3]. За даними літератури, частота переломів гомілок при політравмі сягає 37 %, а серед відкритих переломів трубчастих кісток діафізарні переломи гомілки становлять від 64 до 78 % випадків. Тимчасова працездатність в таких випадках коливається від 3–4 до 9–10 місяців, а частота первинної інвалідності – від 5

до 40 %, що пояснюється великою кількістю ускладнень [4–9].

Незважаючи на це, у літературі недостатньо висвітлені статеві та вікові особливості поєднаних травм гомілки у структурі полісистемних та поліорганних пошкоджень, що суттєво перешкоджає їх ефективній профілактиці. Тому метою нашого дослідження стало вивчення клініко-епідеміологічних показників скелетної травми, а саме пошкоджень гомілки, у структурі політравми.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Проведено ретроспективний аналіз 400 карт стаціонарного хворого постраждалих із політравмою, котрі перебували на лікуванні КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня» в період з 2008 до 2012 рр. Серед них було зроблено вибірку пацієнтів, котрі мали поєднані травми гомілки, та проведено ранговий аналіз найбільш частих комбінацій пошкоджень гомілки та інших анатомо-функціональних ділянок у віковому та статевому аспектах. Для проведення обробки отриманих статистичних даних використовували поліхоричний коефіцієнт кореляційного зв'язку між якісними ознаками Пірсона.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Серед загального масиву постраждалих із політравмою пошкодження гомілки мали 12,8 % (табл. 1), серед них чоловіків було у 2,4 раза більше порівняно з жінками.

У загальній вибірці постраждалих найбільш часто зустрічалися поєднані травми гомілки та голови. Їх питома вага склала 33,3 %. На другому ранговому місці – поєднання пошкоджень гомілки, голови, грудної клітки та живота – 13,7 % постраждалих. Третє рангове місце поділили між собою такі комбінації пошкоджень гомілки: з травмами таза та хребта; з черепно-мозковою травмою (ЧМТ), травмами грудної клітки та живота. Їх питома вага склала по 9,8 % постраждалих від загального масиву політравми з пошкодженнями гомілки.

По 7,85 % постраждалих вибірки мали травми гомілки та іншу скелетну травму, а також травму гомілки, хребта та ЧМТ. П'яте рангове місце (по 3,9 %) припало на наступні поєднання пошкоджень: 1) гомілка, голова, живіт; 2) гомілка, голова, грудна клітка, таз; 3) гомілка, голова, грудна клітка, живіт, таз. Останнє шосте рангове місце у загальному масиві досліджуваної вибірки поділили такі комбінації травми гомілки: з травмами голови та таза; з травмами грудної клітки та живота; голови, грудної клітки та хребта. Такі поєднання зустрічалися у 2,0 % постраждалих кожне.

Що ж до статевих відмінностей, то серед чоловіків, як і у загальному масиві, перше рангове місце зайняло поєднання травми гомілки з ЧМТ – 33,3 % постраждалих. 16,65 % чоловіків (друге рангове місце), окрім травми гомілки, мали ЧМТ та травми грудної клітки і живота. На третьому місці було поєднання з ЧМТ та травмою хребта (11,1 %), далі – скелетна трав-

Таблиця 1. Поділ поєднань пошкоджень гомілки та інших видів травм при полісистемних та поліорганих пошкодженнях залежно від статі

№ за/п	Поєднання	Чоловіки			Жінки			Усього		
		абс.	відн., %	ранг.	абс.	відн., %	ранг.	абс.	відн., %	ранг.
1	Травма гомілки + інша СТ	3	8,3	4	1	6,7	3	4	7,85	4
2	Травма гомілки + ЧМТ	12	33,3	1	5	33,2	1	17	33,3	1
3	Травма гомілки + ЧМТ + ТГК	2	5,55	5	3	20,0	2	5	9,8	3
4	Травма гомілки + ЧМТ + ТЖ	1	2,8	6	1	6,7	3	2	3,9	5
5	Травма гомілки + ЧМТ + ТТ	1	2,8	6	–	–	–	1	2,0	6
6	Травма гомілки + ЧМТ + ТХ	4	11,1	3	–	–	–	4	7,85	4
7	Травма гомілки + ТГК + ТЖ	1	2,8	6	–	–	–	1	2,0	6
8	Травма гомілки + ТТ + ТХ	2	5,55	5	3	20,0	2	5	9,8	3
9	Травма гомілки + ЧМТ + ТГК + ТЖ	6	16,65	2	1	6,7	3	7	13,7	2
10	Травма гомілки + ЧМТ + ТГК + ТТ	2	5,55	5	–	–	–	2	3,9	5
11	Травма гомілки + ЧМТ + ТГК + ТХ	1	2,8	6	–	–	–	1	2,0	6
12	Травма гомілки + ЧМТ + ТГК + ТЖ + ТТ	1	2,8	6	1	6,7%	3	2	3,9	5
Усього		36	100		15	100%		51	100	

Примітка. ЧМТ – черепно-мозкова травма, ТГК – травма грудної клітки, ТЖ – травма живота, ТТ – травма таза, ТХ – травма хребта, СТ – скелетна травма.

ма (8,3 %). По 5,55 % постраждалих чоловічої статі з політравмою мали такі комбінації пошкоджень анатомо-функціональних ділянок: 1) гомілка, голова та грудна клітка; 2) гомілка, таз, хребет; 3) гомілка, голова, грудна клітка та хребет. Решта поєднань розташувалася на шостому ранговому місці.

Серед осіб жіночої статі, як і серед чоловіків, найбільш часто травми гомілки поєднувалися з ЧМТ – перше рангове місце та 33,2 % постраждалих. На другій сходинці було таке ж поєднання разом із травмою грудної клітки – 20,0 % жінок із поєднаними травмами гомілки при політравмі. Решта поєднань з питомою вагою по 6,7 % розташувалися на третьому ранговому місці: 1) гомілка та інша скелетна травма; 2) травми гомілки, голови та живота; 3) гомілки, голови, живота та грудної клітки; 4) гомілки, голови, живота, грудної клітки та таза.

Таким чином, незалежно від статі, найбільш часто пошкодження гомілки поєднувалися з ЧМТ: зустрічалися у 83,3 % чоловіків та 73,3 % жінок. Серед чоловіків травми грудної клітки були зафіксовані у 36,2 % постраждалих, серед жінок – у 33,4 %; травми таза – у 16,7 та 26,7 % відповідно; травми хребта –

19,5 та 26,7 %: травми живота – у 25,05 та 20,1 %, а інші скелетні травми – у 8,3 та 6,7 % серед чоловіків та жінок відповідно.

Серед постраждалих чоловічої статі пошкодження трьох анатомо-функціональних ділянок зустрічалися менш часто, а поєднання чотирьох і п'яти – в більшій кількості порівняно з жінками (рис. 1).

Як показує поведений нами ранговий аналіз, найбільша кількість постраждалих з поєднаними травмами гомілки були у віці від 21 до 40 років – 22 особи або 43,1 % (табл. 2). 17 осіб (33,4 %) були віком від 41 до 60 років і по шестеро постраждалих (11,8 %) – у вікових групах до 20 років та старше 61 року.

Незалежно від віку (окрім вікової групи старші 61 року) найбільш часто травми гомілки поєднувалися із ЧМТ – перше рангове місце. Серед постраждалих віком до 20 років ще 2 осіб мали комбінацію пошкоджень гомілки з ЧМТ, травмами грудної клітки та живота, ще один – з ЧМТ та травмою таза.

Серед постраждалих вікової групи від 21 до 40 років друге рангове місце з питомою вагою по 13,6 % посіли поєднання пошкоджень гомілки та таких анатомо-функціональних ділянок: гомілка, голова, хре-

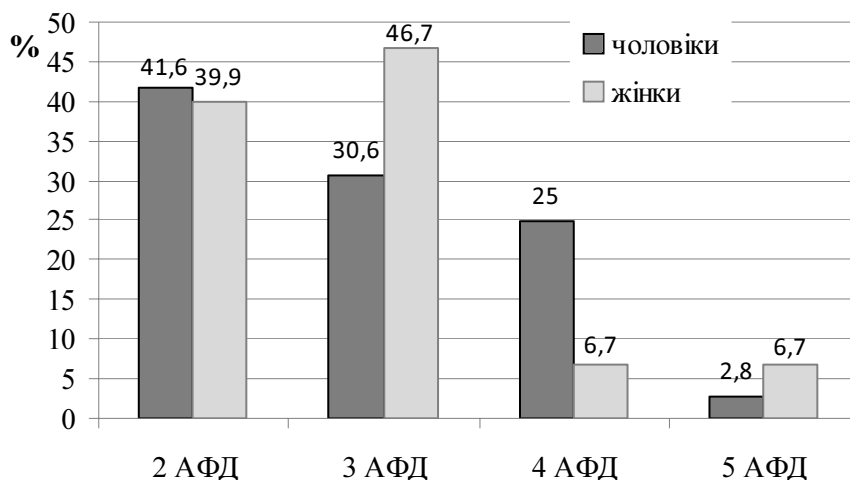


Рис. 1. Поділ поєднань травм гомілки та інших анатомо-функціональних ділянок (у відсотках) у структурі полісистемних пошкоджень залежно від статі (чоловіки – n=36, жінки – n=15). Примітка. АФД – анатомо-функціональна ділянка.

Таблиця 2. Поділ поєднань пошкоджень гомілки та інших видів травм при полісистемних та поліорганних пошкодженнях залежно від віку постраждалих

№ за/п	Поєднання	≤20			21–40			41–60			>60		
		абс.	відн., %	ранг.	абс.	відн., %	ранг.	абс.	відн., %	ранг.	абс.	відн., %	ранг.
1	Травма гомілки + інша СТ	–	–	–	1	4,55	3	2	11,8	3	1	16,7	2
2	Травма гомілки + ЧМТ	3	50,0	1	9	40,95	1	4	23,5	1	1	16,7	2
3	Травма гомілки + ЧМТ + ТГК	–	–	–	1	4,55	3	3	17,6	2	1	16,7	2
4	Травма гомілки + ЧМТ + ТЖ	–	–	–	1	4,55	3	–	–	–	1	16,7	2
5	Травма гомілки + ЧМТ + ТТ	1	16,7	3	–	–	–	–	–	–	–	–	–
6	Травма гомілки + ЧМТ + ТХ	–	–	–	3	13,6	2	1	5,85	4	–	–	–
7	Травма гомілки + ТГК + ТЖ	–	–	–	1	4,55	3	–	–	–	–	–	–
8	Травма гомілки + ТТ + ТХ	–	–	–	1	4,55	3	2	11,8	3	2	33,2	1
9	Травма гомілки + ЧМТ + ТГК + ТЖ	2	33,3	2	3	13,6	2	2	11,8	3	–	–	–
10	Травма гомілки + ЧМТ + ТГК + ТТ	–	–	–	–	–	–	2	11,8	3	–	–	–
11	Травма гомілки + ЧМТ + ТГК + ТХ	–	–	–	1	4,55	3	–	–	–	–	–	–
12	Травма гомілки + ЧМТ + ТГК + ТЖ + ТТ	–	–	–	1	4,55	3	1	5,85	4	–	–	–
Усього		6	100		22	100		17	100		6	100	

Примітка. ЧМТ – черепно-мозкова травма, ТГК – травма грудної клітки, ТЖ – травма живота, ТТ – травма таза, ТХ – травма хребта, СТ – скелетна травма.

бет та гомілка, голова, грудна клітка та живіт. Усі інші поєднання рівномірно поділили третє рангове місце з питомою вагою по 4,55 %.

У віковій групі постраждалих від 41 до 60 років 17,6 % (друге рангове місце) мали окрім пошкодження гомілки ще і травми грудної клітки та голови. Третє рангове місце (11,8 %) у цій віковій категорії припало та такі поєднання: 1) травма гомілки та інша скелетна травма; 2) травми гомілки, таза та хребта; 3) травми гомілки, грудної клітки, живота та ЧМТ; 4) травми гомілки, грудної клітки, таза та ЧМТ. Ще два поєднання травм гомілки посіли останнє четверте рангове місце з питомою вагою по 5,85 % – з ЧМТ, травмою хребта, а також з травмами голови, грудної клітки, живота і таза.

Серед постраждалих старше 61 року на першому ранговому місці (2 осіб або 33,2 % цієї групи), на відміну від інших вікових груп, було поєднання пошкоджень гомілки, таза та хребта. Друге рангове місце поділили між собою поєднання травми гомілки та таких анатомо-функціональних ділянок: 1) верхні та нижні кінцівки; 2) голова; 3) голова та грудна клітка; 4) голова та живіт.

**ВИСНОВКИ** 1. Політравма є актуальною проблемою сьогодення не лише медичною, а й медико-соціальною. Травми гомілки у структурі полісистемних пошкоджень часто є причиною тривалої тимчасової непрацездатності постраждалих та випадків інвалідності.

2. Поділ поєднаних травм гомілки у структурі політравми вірогідно залежить від віку та статі. Так, серед досліджуваної нами вибірки такий тип пошкоджень характерний для чоловіків, переважно працездатного віку (кількість постраждалих віком від 21 до 60 років склала 76,5 %), причому, як правило, кількість пошкоджених анатомо-функціональних ділянок серед них більша порівняно з жінками.

3. Найбільш часто, незалежно від статі, травма гомілки поєднувалася з черепно-мозковою травмою та травмою грудної клітки.

4. Серед постраждалих з політравмою віком до 60 років найбільш часто зустрічалося поєднання травм гомілки та голови, серед пацієнтів старших 60 років – поєднання пошкоджень гомілки, таза та хребта.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- 10 ведучих причин смерті в мире за период с 2000 по 2012 год / Информационный бюллетень ВОЗ. – № 310. – Май 2014 г.
- Мировая статистика здравоохранения 2010 / Информационный бюллетень ВОЗ. – 2010. – 177 с.
- Дорожно-транспортные травмы / Информационный бюллетень ВОЗ № 358. – Март 2013 г.
- Агаджанян В. В. Политравма: проблемы и практические вопросы / В. В. Агаджанян // Политравма. – 2006. – № 1. – С. 5–8.
- Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения / под ред. Е.К. Гуманенко и В.К. Козлова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 608 с.
- Политравма: хирургия, травматология, анестезиология, интенсивная терапия / [Ф. С. Глумчер, П. Д. Фомин, Е. Г. Педаченко и др.]. – К. : Медицина, 2012. – 736 с.
- Ринденко С. В. Позавогнищева фіксація як метод лікувально-транспортної іммобілізації при переломах гомілки у потерпілих із політравмою / С. В. Ринденко // Травма. – 2011. – № 3, т. 12. – С. 115–117.
- Повышение эффективности комбинированного лечения пострадавших с политравмой голени в раннем периоде травматической болезни / В. Г. Климовицкий, Н. Н. Шпаченко, Салем Абдаллах Аль Шобакит [и др.] // Травма. – 2014. – № 1, т/ 15. – С. 5–8.
- Tejwani N. C. Staged management of high energy proximal tibia fractures / N. C. Tejwani, P. Achan // Bulletin. Hosp. for Joint Diseases. – 2004. – Vol. 62, № 1–2. – P. 62–66.

Отримано 09.09.14

УДК 616. 748. 2 – 001. 44 – 053. 2

©М. Д. Процайло, І. С. Кулянда

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

## ВИПАДОК НАСКРІЗНОГО ПРОНИКАЮЧОГО ПОРАНЕННЯ СТЕГНА У ДИТИНИ

ВИПАДОК НАСКРІЗНОГО ПРОНИКАЮЧОГО ПОРАНЕННЯ СТЕГНА У ДИТИНИ – Описано наскрізне проникаюче поранення верхньої третини стегна без пошкодження нервовосудинного пучка.

СЛУЧАЙ СКВОЗНОГО ПРОНИКАЮЩЕГО РАНЕНИЯ БЕДРА У РЕБЕНКА – Описано сквозное проникающее ранение верхней трети бедра без повреждения нервнососудистого пучка.

CASE OF THE TROUGH-PENETRATING HIP WOUND IN CHILD – Described the through-penetrating wound of the upper third of the hip without damaging the nerve vascular bundle.

**Ключові слова:** стегно, наскрізна проникаюча рана, нерви, судини.

**Ключевые слова:** бедро, сквозная проникающая рана, нервы, сосуды.

**Key words:** hip, through penetrating wound, nerves, blood vessels.

У літературі описано проникаючі поранення важливих анатомічних частин людського тіла – голови, грудної клітки, черевної порожнини, які тільки в одиноких випадках не мали тяжких наслідків [1].

Хлопчик К. віком 7 років внаслідок падіння на паровиську наколовся на довгий металевий стрижень довжиною 50 см товщиною 1 см. Зазвичай такий стрижень використовують для фіксації ланцюга при випасу худоби – припін. Один кінець стрижня загострений, другий – має кільцеподібне потовщення для фіксації ланцюга. При падінні гостра частина стрижня проконала наскрізь верхню третину лівого стегна.

При огляді загальний стан хворого задовільний. Скаржаться на біль у лівому стегні. Масивний, м'язовий масив задньої частини верхньої третини лівого стегна пронизаний металевим стрижнем у косопоперечному напрямку (рис. 1). Рани не кровоточили. Розладів чутливості кінцівки не виявили. Пульсація лівої ноги збережена в усіх магістральних судинах. На рентенограмі лівого стегна – пошкодження кістки не виявлено. Діагноз: наскрізне проникаюче поранення металевим стрижнем верхньої третини лівого стегна.

Під наркозом проведено первинну хірургічну обробку рани, видалено стрижень, рановий канал промитий антисептиками, дренований. Здійснення наскрізного дренажу рани не було успішним внаслідок вторинної девіації ранового каналу. Отримував антибіотики – профілактичний курс цефтріаксону. Вхідний та вихідний отвори округлої форми загоїлися первинним натягом на 8-й день з моменту травми. На час виписки – рухи лівою ногою в повному обсязі, не болючі, легке покульгування на ліву ногу. Виписаний у задовільному стані.

Враховуючи топографо-анатомічні особливості верхньої третини стегна, наскрізне проникнення стрижня відбулось без пошкодження важливих структур (артерій, вен, нервів, кістки) [2]. На своєму шляху стрижень проколів *m.vastus lateralis*, *caput longum m. biceps femoris*, минаючи стегнову кістку та сідничний нерв, проник через *m. adductor magnus, brevis et longus* не пошкодивши *a.v. profunda femoris et a.v. femorales, v. saphena magna*, проколовши шкіру, вийшов на протилежному боці стегна (рис. 2). Тільки так можна пояснити дуже “щасливий”

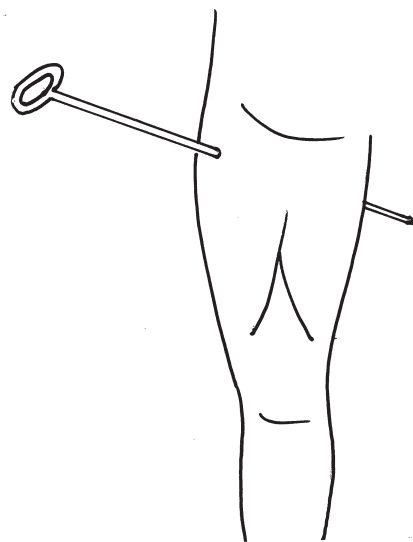


Рис. 1. Схематичне зображення проникаючого поранення лівого стегна.

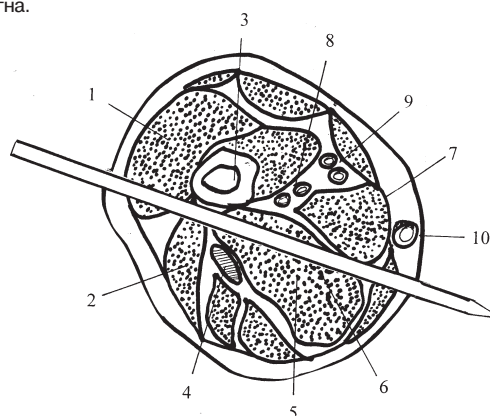


Рис. 2. Схематичне зображення ранового каналу верхньої третини лівого стегна: 1. *M. vastus lateralis*; 2. *M. biceps femoris*; 3. *Femur*; 4. *N. ichiadicus*; 5. *M. adductor magnus*; 6. *M. adductor brevis*; 7. *M. adductor longus*; 8. *A.v. profunda femoris*; 9. *A.v. femorales*; 10. *V. saphena magna*.

напрямок поранення. Відхилення від такої траєкторії на 1–2 см неминує б зумовило пошкодження магістральних судин, нервів із негативними наслідками – сильною кровотечею, невритом, каліцтвом. Дивує те, що незважаючи на забруднення стрижня землею, нагноєння не спостерігалось. Через 8 днів хлопчика у задовільному стані виписано з клініки додому під спостереження травматолога.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Військова хірургія з хірургією надзвичайних ситуацій / за ред. В. Я. Білого. – Тернопіль : Укрмедкнига. – 2004. – 324 с.
2. Неттер Ф. Атлас анатомии человека / под ред. Н. О. Бартоша, Л. Л. Колесникова; пер. с англ. А. П. Киясова. – 4-е изд., испр. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 624 с.

Отримано 05.06.14



УДК 616.366-089..616-074+616-072.7

©Л. М. Радченко<sup>1</sup>, Л. А. Ільницька<sup>1</sup>, Ф. О. Генеральчук<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького<sup>1</sup>Рівненський обласний клінічний лікувально-діагностичний центр імені В. Поліщука<sup>2</sup>**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЖІНОК, ЯКІ ПІДЛЯГАЛИ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ**

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЖІНОК, ЯКІ ПІДЛЯГАЛИ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ – Проведено ретроспективний аналіз історій хвороби 100 жінок, які підлягали холецистектомії. Серед обстежених пацієнок значно частіше виявлялись АГ, надмірна маса тіла та ожиріння, ніж в популяції. Жінки з підвищеним АТ були схильні до кровотеч. Збільшення ШОЕ асоціювалось з гіпертрофією ЛШ. Ремоделювання лівого шлуночка залежало від наявності ожиріння та АГ. Тривалість стаціонарного лікування істотно корелювала з показниками запалення.

ВЗАИМОСВЯЗИ ЛАБОРАТОРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЖЕНЩИН, КОТОРЫЕ ПОДЛЕЖАЛИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ – Проведен ретроспективный анализ историй болезни 100 женщин, подлежавших холецистэктомии. Среди обследованных пациенток значительно чаще выявлялась АГ, избыточная масса тела и ожирение, чем в популяции. Женщины с повышенным АД были склонны к кровотечениям. Увеличение СОЭ ассоциировалось с гипертрофией ЛЖ. Ремоделирование левого желудочка зависело от наличия ожирения и АГ. Длительность стационарного лечения коррелировала с показателями воспаления.

CORRELATIONS OF LABORATORY AND FUNCTIONAL PARAMETERS IN WOMEN, WHICH UNDERWENT LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY – We had organized a retrospective analysis of case histories of 100 women, which underwent cholecystectomy. Arterial hypertension, overweight and obesity were significantly more often revealed in these women, than in population. Women with increased blood pressure were prone to bleeding. Increase of ESR was associated with left ventricle hypertrophy. Left ventricle remodeling was dependent on presence of obesity and arterial hypertension. Duration of inpatient treatment significantly correlated with inflammation markers.

**Ключові слова:** жінки, артеріальна гіпертензія, холецистектомія, ехокардіографія.

**Ключевые слова:** женщины, артериальная гипертензия, холецистэктомия, эхокардиография.

**Key words:** women, arterial hypertension, cholecystectomy, echocardiography.

**ВСТУП** Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) за розповсюдженістю займає перше місце серед хвороб травного тракту та виявляється у 10–40 % населення різних вікових груп [5]. Золотим стандартом лікування ЖКХ є холецистектомія (ХЕ), яка протягом останнього десятиріччя вийшла на перше місце за частотою серед хірургічних втручань на органах черевної порожнини [2]. Патологія біліарної системи стійко асоціюється з жіночою статтю. Частота каменів жовчного міхура у жінок перевищує аналогічний показник у чоловіків у 3 рази [14]. Жінки становлять більшість серед хворих на холецистит та жовчнокам'яну хворобу [6]. Схильність жінок до хвороб жовчовидільної системи перш за все можна пояснити тим, що естрогени сприяють підвищенню літогенності жовчі та утворенню сладжу [14]. Фактором ризику каменеутворення у жінок також виступають медикаменти, зокрема естрогени та оральні контрацептиви [7], які сприяють підвищенню секреції

холестерину в жовч та пригнічують синтез жовчних кислот, що збільшує літогенність жовчі [1].

Однією з особливостей перебігу біліарної патології в жінок є часте поєднання з хворобами серцево-судинної системи [6], що зумовлено спільними екзогенними та ендогенними етіологічними факторами. За результатами обстеження 1122 хворих із ЖКХ, частота гіпертонічної хвороби в них становила 44,6 % [12], що значно перевищує частоту в популяції. А обстеження 199 осіб з ожирінням показало, що важливим чинником, який асоціювався з наявністю каменів у жовчному міхурі, був діастолічний тиск [10]. Наші попередні дослідження показали, що частота ХЕ в жінок істотно вища, ніж у чоловіків, в них частіше виявлялась артеріальна гіпертензія (АГ), за умов якої у пацієнок подовжувався ліжко-день, частіше спостерігалось ожиріння, був менш вираженим запальний синдром на фоні погіршення вуглеводного метаболізму та схильності до гіпокоагуляції [4].

Незважаючи на численні дослідження рівнів лабораторно-інструментальних параметрів, чітко встановлених закономірностей ще не виявлено. Тому метою дослідження стало проведення аналізу показників загального та біохімічного аналізів крові та системи гемостазу; оцінка структурно-функціонального стану серця у жінок, яким проводили холецистектомію.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Методом випадкової вибірки проведено ретроспективний аналіз історій хвороби 100 жінок, яким у хірургічному відділенні Рівненського обласного клінічного лікувально-діагностичного центру проведено лапароскопічну ХЕ впродовж 2008–2010 років. У дослідження включено хворих віком від 31 до 82 років, медіана 60,0 [52,5, 68,0] років. Супутньою патологією найчастіше була ішемічна хвороба серця (74 %), гіпертонічна хвороба (71%) та варикозне розширення вен нижніх кінцівок (21 %). Лише у 5 % пацієнок супутніх хвороб не спостерігалось. Усім пацієнткам були проведені стандартні обстеження (загальний аналіз крові та сечі, визначення глюкози, креатиніну, холестерину, амілази, сечовини, білірубину, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, та  $\gamma$ -глутамілтранспептидази; коагулограма). Інструментальні дослідження включали ЕКГ, ЕхоКГ та УЗД органів черевної порожнини. Структурно-функціональний стан серця оцінювали за даними доплерокардіографії (апарат Toshiba Nemio XG SSA-580A) з визначенням товщини задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ), міжшлуночкової перетинки (МШП), кінцеводіастолічного (КДО) та кінцевосистолічного (КСО) об'ємів лівого шлуночка (ЛШ), лівого передсердя (ЛП), фракції викиду ЛШ (ФВЛШ), маси міокарда ЛШ (ММЛШ). За даними трансмітрального кровотоку досліджували максимальну швидкість раннього (Е) та пізнього (А) діастолічного наповнення ЛШ із розрахунком їх співвідношення [3]. Статистичну обробку

результатів проводили за допомогою пакета програм Statistica 6,0 з обчисленням коефіцієнтів непараметричної рангової кореляції Кендалла ( $\tau$ ), його істотності ( $r$ ). Дані подані як медіана [перший; четвертий квантилі].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Серед проаналізованих пацієнток частота АГ складала 79 % (I ступінь – 50,6 %, II ступінь – 40,5 %, III ступінь – 8,9 %). Під час госпіталізації медіана рівня систолічного тиску становила 150 [140; 160] мм рт. ст., діастолічного – 90 [90; 100] мм рт. ст., що свідчить про недосягнення цільових значень артеріального тиску (АТ). Ожиріння було діагностовано у 52 % (I ступеня – 65,4 %, II ступеня – 25 %, III ступеня – 9,6 %), надмірна маса тіла – у 30 % хворих. Лише 18 % жінок мали нормальну масу тіла. Таким чином, частота АГ (79 %) та надмірної маси тіла та ожиріння (82 %) у пацієнток, які підлягали ХЕ, суттєво перевищувала ці частоти в популяції (23 та 55 % відповідно), що загалом відповідає нашим попереднім даним [4].

Аналізуючи ключові ехокардіографічні параметри, що характеризують гіпертензивне ураження серця, слід відмітити, що медіана іММЛШ в обстежених жінок перевищувала норму (108,34 г/м<sup>2</sup> при граничному значенні для жінок до 95 г/м<sup>2</sup>, табл.1). Однак медіана ВТСЛШ становила 0,40, що свідчить про наявність ексцентричної гіпертрофії ЛШ. Що стосується показників трансмітрального кровотоку, то їх зміни залежать від декількох факторів: частоти серцевих скорочень, віку, переднавантаження. В обстежених пацієнток при медіані ЧСС 75 уд./хв спостерігалися ознаки діастолічної дисфункції: зниження швидкості Е при збільшенні швидкості А, і як наслідок, зниження співвідношення Е/А до 0,7. Такі зміни характеризують гіпертрофічний тип діастолічної дисфункції.

Р. Rajkumar і співав. (2013) у пацієнтів з АГ виявили істотно вищі рівні швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та лейкоцитів, ніж в осіб з нормотензією, що дозволило їм висловити гіпотезу, що гіпертонічна хвороба є «запальним» захворюванням [11]. Поєднання її з ураженням жовчного міхура привело до ще більшої активації синдрому запалення. За кореляційним аналізом ми встановили, що вираження запального синдрому в обстежених жінок асоціювалося з структурно-функціональними показниками серця. ШОЕ істотно корелювала з віком ( $\tau=0,20$ ,  $r=0,004$ ) та вісьмома показниками ЕхоКГ: прямо з розміром ЛП, товщинами МШП та ЗСЛШ в діастолу, кінцевосистолічним об'ємом, ММЛШ, іММЛШ та максимальною швидкістю

пізнього діастолічного наповнення А, обернено – з фракцією викиду (усі  $r<0,05$ ). За даними літератури, ШОЕ у хворих на ішемічну хворобу серця була істотно вищою, ніж в осіб без ураження коронарних артерій. Також вищими були індекс маси тіла, частота виявлення цукрового діабету 2 типу, рівні загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності і С-реактивного протеїну [9].

Незважаючи на впровадження новітніх високотехнологічних методів дослідження, зацікавленість науковців формулою периферійної крові для діагностики та прогнозування стану хворого не зменшується. За даними останніх клінічних досліджень (2013 р.), високі значення співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів є незалежним предиктором високої кардіоваскулярної смертності та асоціюються з жорсткістю судин [13]. В обстежених пацієнток кількість лейкоцитів прямо корелювала з частотою серцевих скорочень (ЧСС) ( $\tau=0,20$ ,  $r=0,05$ ). Крім того, були виявлені кореляції кількості паличкоядерних нейтрофілів із ЧСС та тривалістю стаціонарного лікування ( $\tau=0,18$ ,  $r=0,011$  та  $\tau=0,16$ ,  $r=0,018$ ). Рівень лімфоцитів периферійної крові теж корелював з тривалістю стаціонарного лікування, але обернено ( $\tau=-0,21$ ,  $r=0,003$ ). Відмічена була і кореляція рівня білірубину з тривалістю стаціонарного лікування ( $\tau=0,15$ ,  $r=0,033$ ).

Рівень фібриногену мав 7 істотних кореляцій: прямо з віком ( $\tau=0,18$ ,  $r=0,008$ ) та 6 з показниками загального аналізу крові. Звертають на себе увагу прямі кореляції рівня фібриногену з кількістю лейкоцитів ( $\tau=0,15$ ,  $r=0,033$ ), паличкоядерних нейтрофілів ( $\tau=0,18$ ,  $r=0,012$ ) та ШОЕ ( $\tau=0,34$ ,  $r<0,0001$ ), що підтверджує роль фібриногену як маркера запалення. Кілька метааналізів показали, що підвищення маркерів системного запалення, зокрема С-реактивного протеїну, інтерлейкіну-6 та фібриногену, є незалежним предиктором ішемічної хвороби серця та додатковим фактором кардіоваскулярного ризику [8]. У нашому дослідженні високий рівень фібриногену асоціювався також зі збільшеною кількістю тромбоцитів ( $\tau=0,19$ ,  $r=0,009$ ), що свідчить про підвищення в'язкості крові та ризик тромботичних ускладнень за умов активації запалення.

Цікаво, що рівень сечовини прямо корелював із низкою структурних параметрів серця: КСО, КДО, ММЛШ, іММЛШ і ЛП. Вважаємо, що це відбувається за наступним механізмом. У хворих з АГ має місце гіпоксія та порушення функції нирок (із зростанням сечовини та креатиніну), що призводить до гіперпродукції

Таблиця 1. Показники ехокардіограми в обстежених жінок

Показник	Медіана	Перший квантиль	Четвертий квантиль	Норма
Ліве передсердя (см)	3,6	3,3	3,9	2,0–4,0
Міжшлуночкова перегородка (см)	1	0,9	1,1	0,6–1,1
Задня стінка лівого шлуночка (см)	1	0,9	1,1	0,6–1,1
КСО (см <sup>3</sup> )	41	32	49	45–75
КДО (см <sup>3</sup> )	118	94,5	135	110–145
ФВ (%)	64,5	62	68	55–65
Маса міокарда (г)	198,39	164,26	248,35	–
іММЛШ (г/м <sup>2</sup> )	108,34	95,16	135,15	Жінки – до 95
ВТСЛШ	0,40	0,35	0,43	До 0,40
МШ Е	0,48	0,41	0,60	0,7–1,2
МШ А	0,70	0,60	0,81	0,42–0,7
Е/А	0,70	0,6	0,78	1,0–2,2

реніну, який, сприяючи перетворенню ангіотензину I на ангіотензин II, відіграє провідну роль у розвитку гіпертрофії ЛШ та діастолічної дисфункції.

З біохімічних показників привертає увагу  $\gamma$ -глутамілтранспептидаза, медіана рівня якої більше, ніж втричі перевищувала норму (111,0 [26,0, 184,0] ммоль/л), що характеризує наявність значного застою жовчі у досліджуваних пацієнток.

Як не парадоксально, загальний холестерин корелював з масою тіла пацієнтів та індексом маси тіла обернено ( $\tau=-0,40$ ,  $r=0,024$  та  $\tau=-0,44$ ,  $r=0,013$  відповідно), і це була єдина кореляція антропометричних показників з лабораторними.

Тривалість кровотечі та час зсідання крові прямо корелювали зі систолічним ( $\tau=0,30$ ,  $r=0,013$  та  $\tau=0,28$ ,  $r=0,021$ ) та діастолічним ( $\tau=0,38$ ,  $r=0,002$  та  $\tau=0,33$ ,  $r=0,007$  відповідно) артеріальним тиском (АТ), що може свідчити про схильність пацієнтів-гіпертоніків до кровотеч та акцентує на потребі досягнення цільових рівнів АТ.

Показники ехокардіограми обстежених жінок також корелювали з масою тіла, зростом, індексом маси тіла та віком, а також систолічним та діастолічним АТ, що ще раз підтверджує залежність гіпертрофії та ремоделювання ЛШ від наявності артеріальної гіпертензії, надмірної маси тіла та ожиріння. Кореляційний зв'язок ( $\tau=0,18$ ,  $r=0,038$ ) швидкості пізнього діастолічного наповнення А з рівнем діастолічного тиску вказує на негативний вплив збільшеного постнавантаження на функціональні можливості ЛП. Наші результати також свідчать про порушення діастолічного наповнення з віком (Е/А з віком  $\tau=-0,25$ ,  $r=0,004$ ). Крім того, як фактична, так і індексована маси міокарда обернено корелювали з рівнем гемоглобіну ( $\tau=-0,17$ ,  $r=0,017$  та  $\tau=-0,19$ ,  $r=0,006$ ) та прямо з ШОЕ ( $\tau=0,22$ ,  $r=0,002$  та  $\tau=0,23$ ,  $r=0,001$ ).

**ВИСНОВКИ** Серед пацієнток, які підлягали ХЕ, значно частіше виявлялись АГ, надмірна маса тіла та ожиріння, ніж в популяції. Жінки з підвищеним АТ схильні до кровотеч. Збільшення ШОЕ асоціюється з гіпертрофією ЛШ та зниженням його скоротливої здатності. Підвищений рівень фібриногену корелює з підвищенням в'язкості крові. Ремоделювання лівого шлуночка залежить від наявності ожиріння та АГ. Тривалість стаціонарного лікування пацієнток, які підлягали ХЕ, істотно корелювала з показниками запалення,

тому слід звернути увагу на застосування антибіотиків та своєчасне проведення ХЕ.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Губергриц Н. Б. Билиарный сладж: констатировать или лечить? / Н. Б. Губергриц, Бен Хмида Макрем Бен Мекки // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 4(24). – С. 9–19.
2. Лисенко Г. І. Холестероз жовчного міхура / Г. І. Лисенко, Ю. В. Родонежська // Ліки України. – 2007. – № 107. – С. 51–54.
3. Плапперт Т. Эхокардиография: краткое руководство / Т. Плапперт, М. Г. Ст. Дж. Саттон : пер. с англ.; под ред. проф. М. К. Рыбаковой, проф. В. В. Митькова. – М. : Гэотар-Медиа, 2010. – 240 с.
4. Радченко Л. М. Холецистектомия в хворих з артеріальною гіпертензією та без неї / Л. М. Радченко // Медична гідрологія та реабілітація. – 2011. – Т.9, № 2. – С. 59–67.
5. Філіппов Ю. О. Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення та гастроентерологічна служба в Україні: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення / Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скирта // Гастроентерологія. – 2005. – Вип. 36. – С. 9–17.
6. Щербиніна М. Б. Біліарна патологія у молодому віці: медико-соціальна характеристика пацієнтів / М. Б. Щербиніна, В. М. Гладун // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 19 (342). – С. 14–15.
7. A high cholecystectomy rate in a cohort of Mexican American women who are postpartum at the time of oral contraceptive pill initiation / G. S. Stuart, J. H. Tang; S. F. Heartwell [et al.] // Contraception. – 2007. – Vol. 76, № 5. – P. 357–359.
8. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease / J. Danesh, J. G. Wheeler, G. M. Hirschfield [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1387–1397.
9. Factors associated with coronary artery disease in young population (age?40) / W. X. Yang, Z. Yang, Y. J. Wu [et al.] // Chin. Med. Sci. J. – 2014. – Vol. 29(1). – P. 38–42.
10. Gallbladder disease among obese patients in Taiwan / P. L. Liew, W. Wang, Y. C. Lee [et al.] // Obes. Surg. – 2007. – Vol. 17. – P. 383–390.
11. Hypertensive leucocytosis / R. Rajkumari, D. Laishram, J. Thiyam [et al.] // J. Indian Med. Assoc. – 2013. – Vol. 111(4). – P. 226–229.
12. Ionescu D. L. The gallstone and arterial hypertension] [Article in Romanian] / D. L. Ionescu // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2001. – Vol. 105. – P. 101–104.
13. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review / T. Bhat, S. Teli, J. Rijal [et al.] // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2013. – Vol. 11, № 1. – P. 55–59.
14. Novacek G. Gender and gallstone disease / G. Novacek // Wien. Med. Wochenschr. – 2006. – Vol. 156, № 19–20. – P. 527–533.

Отримано 18.08.14

©Л. М. Маланчук, Л. О. Краснянська, С. Л. Маланчук

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

## ОЦІНКА БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ ІЗ ЗОВНІШНІМ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ ПРИ ПРОВЕДЕННІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО ІМУНОМОДУЛЯТОРА

ОЦІНКА БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ ІЗ ЗОВНІШНІМ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ ПРИ ПРОВЕДЕННІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО ІМУНОМОДУЛЯТОРА – Сучасна тактика лікування ендометріозу включає хірургічне видалення патологічних вогнищ та гормональну терапію. Згідно з даними літературних джерел, відомо, що при ендометріозі порушуються імунологічні механізми, при цьому хірургічне лікування не забезпечує стійку ремісію захворювання, а гормональний підхід також забезпечує лише тимчасовий терапевтичний ефект.

ОЦЕНКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ИМУНОМОДУЛЯТОРА – Современная тактика лечения эндометриоза включает хирургическое удаление патологических очагов и гормональную терапию. Согласно данным литературных источников известно, что при эндометриозе нарушаются иммунологические механизмы, при этом хирургическое лечение не обеспечивает устойчивую ремиссию заболевания, а гормональный подход также обеспечивает лишь временный терапевтический эффект.

ASSESSMENT OF PAIN SYNDROME IN PATIENTS WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS DURING COMPLEX TREATMENT USING LOW-METABOLIC IMMUNOMODULATOR – Modern treatment in endometriosis includes surgical removal of pathological lesions and hormonal therapy. According to the literature it is known that in endometriosis violated immunological mechanisms, and the surgery does not provide a stable remission of the disease, and hormonal approach also provides a temporary therapeutic effect.

**Ключові слова:** ендометріоз, больовий синдром, імуномодулятор.

**Ключевые слова:** эндометриоз, болевой синдром, иммуномодулятор.

**Key words:** endometriosis, pain syndrome, immunomodulator.

**ВСТУП** Дослідження останніх років продемонстрували наявність при ендометріозі імунологічної дисфункції, і вже можна з певністю говорити, що саме дефект системи імунітету призводить до цього захворювання [1–4]. Доказом є виявлення імунологічних дефектів при легких формах ендометріозу [5–8]. Імунологічна етіологія і патофізіологія ендометріозу припускає ефективність імунологічного підходу до лікування цього захворювання.

Метою імунотерапії ендометріозу є нормалізація функції активованих натуральних кілерів, посилення Т-клітинної відповіді проти ектопічно розташованого ендометрію. Застосування імунотропних препаратів є важливим етапом в комплексній терапії цієї патології. Тому вкрай актуальним є пошук нових медикаментів, що здатні забезпечити адекватну імюнокорекцію [9–11].

Одним із сучасних напрямків імюнокорегуючої терапії ендометріозу є застосування низькомолекулярних метаболічних імуномодуляторів [12–13]. Вказані препарати підсилюють ендогенну продукцію інтерлейкінів, активізують фагоцитоз, проліферацію Т-лімфоцитів, запускають апоптозіндукуючі механізми в

клітинах та володіють протизапальними властивостями [14, 15].

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** У відділенні оперативної гінекології Тернопільського обласного клінічного перинатального центру “Мати і дитина” та відділенні малоінвазивної хірургії КЗ ТОР “Тернопільська університетська лікарня” під нашим спостереженням перебувало 56 пацієнок із зовнішнім генітальним ендометріозом. Діагноз ендометріозу яєчників було підтверджено під час операційного лікування. Хірургічне втручання в об’ємі видалення ендометрію вогнища виконували лапароскопічним та лапаротомією доступами. Вік хворих коливався від 19 до 43 років.

Усіх пацієнок поділили на три групи. До складу контрольної групи ввійшло 6 здорових жінок. Першу групу склали 27 пацієнок, яким у післяопераційний період проводили гормональну терапію з використанням агоністів гонадо-рилізінг гормону (за 3-ін’єкційною схемою). До складу другої групи увійшло 29 пацієнок, яким на фоні вищеприписаної гормонотерапії проводили імюнокорекцію. З даною метою використовували низькомолекулярний метаболічний імуномодулятор 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофалазин-1,4-діону натрієвої солі. Препарат вводили внутрішньом’язово в післяопераційному періоді (з першого дня після операції) протягом 5 днів по 200 мг 1 раз на добу, а впродовж наступних 15 днів – по 100 мг 1 раз на добу.

Хворих обстежували до і після лікування. Больовий синдром та симптоматику захворювання оцінювали в балах (за Mac Laverly):

1) біль у ділянці таза, не пов’язаний зі статевим актом або менструацією (3 бали – інтенсивний, різкий, майже постійний, хворі були змушені приймати анальгетики; 2 бали – помірний, помітний дискомфорт протягом більшої частини циклу; 1 – слабкий, часом відчуття дискомфорту або болю перед менструацією); 2) альгодисменорея (3 бали – сильна, змушує хвору залишатися в ліжку цілий день або кілька днів; 2 бали – помірна, змушує хвору залишатися в ліжку кілька годин на день, часом непрацездатність; 1 бал – слабка, з деяким порушенням працездатності);

3) диспареунія – біль під час статевих відносин (3 бали – змушує уникати статевого контакту; 2 бали – помірна, що змушує перервати акт; 1 бал – є, але терпима);

4) дисменорея (3 бали – кровомазання до менструації від 4 до 7 днів; 2 бали – від 1 до 3 днів; 1 бал – періодично з’являються кровомазання до менструації); 5) вираження менструацій (3 бали – рясні, 2 бали – помірні менструації, 1 бал – мізерні менструації).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів комбінованого лікування зовнішнього генітального ендометріозу показав високу ефективність запропонованого методу імюнокорекції по відношенню до частоти зниження больового синдрому та значимого зменшення числа рецидивів захворювання.



Динамічне спостереження за пацієнтками здійснювали в ході терапії при щомісячних візитах після закінчення курсу та через 6 місяців після проведеного операційного лікування. Клінічну ефективність проведеного лікування оцінювали на основі аналізу динаміки суб'єктивних симптомів (больового синдрому, диспареунії), стану менструальної, статевої, сексуальної та генеративної функцій, частоти настання вагітності, виникнення рецидивів захворювання. Динаміку зміни вираження болю в процесі й після лікування представлено в таблиці 1.

Через 1 місяць після проведеної операції виявлено значне зниження больового синдрому як в першій,

так і в другій групах обстежуваних пацієнток. При цьому слід зауважити, що особливих відмінностей у показниках інтенсивності болю у хворих обох груп не виявлялось.

Однак подальша оцінка результатів через 3 місяці та відповідно через 6 місяців показала чітке зниження проявів больового синдрому в другій групі спостережуваних хворих. Це вказує на те, що застосування метаболічних імуномодуляторів у післяопераційному періоді забезпечує стійке зниження клінічних симптомів повернення хвороби, яка часто характеризується відновленням болю.

**Таблиця 1. Інтенсивність болю у хворих із зовнішнім генітальним ендометріозом до і після хірургічного лікування (за шкалою С. Mac Lavery, P. Shaw)**

Група спостережень	Інтенсивність болю у хворих з ендометріозом			
	до лікування	після лікування		
		через 1 міс.	через 3 міс.	через 6 міс.
Перша група	6,8±0,5	3,4±0,3	2,5±0,2	2,2±0,1
Друга група	6,8±0,4	2,9±0,2	1,4±0,1	1,2±0,1

Про позитивний вплив застосування запропонованих імуноотропних препаратів у комплексному лікуванні ендометріозу вказує зменшення скарг на диспареонію в післяопераційному періоді. Слід зазначити, що перед проведенням лікування у 25,9 % (7 хворих) пацієнток першої та в 28,5 % (8 хворих) другої груп спостережень відмічались болі під час статевого акту. Тоді, як через 1 місяць після проведеного лікування такі скарги спостерігались у 11,1 % (3 хворих) пацієнток першої та в 7,1 % (2 хворих) пацієнток другої груп. Вищевказані скарги зникли у пацієнток другої групи до кінця 3 місяця, а в 11,1% спостережуваних хворих першої групи в цей термін продовжувались скарги на диспареонію.

Відразу після проведеної операції у більшості пацієнток першої та другої груп (78 %) відмічалось відновлення менструального циклу. В результаті застосування гормонотерапії у всіх спостережуваних хворих наставав так званий фармакологічний клімакс. Транзиторна аменорея наставала після 1–2 ін'єкцій антигонадотропних рилізінг-гормонів. У першій групі хворих відновлення менструальної функції наставало через 28,3±2,6 (p>0,05) дня після останньої ін'єкції препарату, тоді як в пацієнток другої групи на фоні імунокорекції менструальна функція відновлювалась через (24,8±3,2) доби.

Протягом 12 місяців після операції реєстрували випадки рецидивів захворювання. Так, у першій групі хворих через 6 місяців спостерігався рецидив у 2-х пацієнток (7,4 %), а через 12 місяців ознаки ендометріозу були ще в одній пацієнтці (3,7 %). У другій групі хворих було виявлено рецидив тільки в одній пацієнтці (3,6 %) через 12 місяців після хірургічного лікування.

Таким чином, беручи до уваги отримані дані суб'єктивних симптомів, стану менструальної та статевої функцій, вираження больового синдрому та частоти виникнення рецидивів у пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом, слід зазначити, що включення низькомолекулярного метаболічного імуномодулятора 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі у терапію ендометріозу покращує клінічний перебіг захворювання.

**ВИСНОВКИ** Застосування низькомолекулярного метаболічного імуномодулятора 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі у комплексному лікуванні ендометріозу ослаблює прояви больового синдрому та забезпечує ефективне відновлення менструального циклу в жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом.

Враховуючи тенденцію до повернення клінічних ознак захворювання до вихідного рівня, у частини пацієнток через 6 місяців після хірургічного лікування цілком доцільно рекомендувати повторні курси імунокорекції запропонованими метаболічними імуномодуляторами.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамьян Л. В. Эндометриозы : руководство для врачей / Л. В. Адамьян, В. И. Кулаков. – М. : Медицина, 1998. – 320 с.
2. Про- и антиангиогенная активность у больных с ретроцервикальным эндометриозом / В. А. Бурлев, А. С. Гаспаров, Е. Д. Дубинская [и др.] // Проблемы репродукции. – 2005. – № 2. – С. 75–80.
3. Ройт А. Иммунология : пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М. : Мир, 2000. – 592 с.
4. Arici A. Local cytokines in endometrial tissue: the role of interleukin-8 in the pathogenesis of endometriosis / A. Arici // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 955. – P. 101–109.
5. Пересада О. А. Клиника, диагностика и лечение генитального эндометриоза : учеб. пособие. – Минск : Бел. наука, 2001. – 274 с.
6. Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза : пособие для врачей / В. С. Корсак, М. А. Тарасова, С. А. Сельков [и др.]. – СПб. : Н–Л, 2002. – 21 с.
7. Локальная продукция цитокинов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / С. А. Сельков, Н. Л. Крамарева, О. В. Павлов, М. И. Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2002. – Т. LI, № 3. – С. 57–62.
8. Исследование in vitro особенностей секреции цитокинов при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) / Н. Г. Солодовникова, О. В. Павлов, С. А. Сельков, Д. А. Ниаури // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 6, № 3–5. – С. 390.
9. Чернова Е. Г. Клинико-иммунологическая эффективность ронколейкина в комплексном лечении наружного генитального эндометриоза : автореф. дисс. на соискание научн. степени канд. мед. наук. – М. : Б.и., 2002. – 24 с.

10. Использование Циклоферона в комплексной терапии генитального эндометриоза / М. И. Ярмолинская, С. А. Сельков, А. Л. Коваленко, Р. Ю. Ариненко // III Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М. : Медицина, 1996. – С. 249.
11. Ярмолинская М. И. Роль антипролиферативных компонентов иммунной системы в патогенезе и выборе терапии наружного генитального эндометриоза : автореф. дисс. на соиск. научн. степени канд. мед. наук. – СПб. : Б.и., 1997. – 24 с.
12. Патогенетическое обоснование применения иммуномодулятора «Галавит®» в терапии наружного генитального эндометриоза / М. И. Ярмолинская, М. А. Тарасова, С. А. Селютин [и др.]. Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2008. – № 4. – С. 29–30.
13. Роль иммуномодулятора «Галавит» в онкологической и хирургической практике / Л. И. Коробкова, Л. З. Вельшер, А. Б. Германов [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – № 2. – С. 78–84.
14. Стрижаков А. Н. Патогенетическое обоснование иммуноткорректирующей терапии больных острым воспалением придатков матки / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, Ж. А. Каграманова // Журнал «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии». – 2005. Т. 4, № 2. – 38 с.
15. Влияние препарата «Галавит» на характер иммунного ответа у больных наружным генитальным эндометриозом / М. И. Ярмолинская, М. А. Тарасова, А. В. Селютин [и др.] // Актуальн. проблемы родовспоможения и репродуктивное здоровье женщин : материалы науч.-практич. конф., посвящ. 70-летию 9-го родильного дома СПб. – СПб., 2008. – С. 126–128.

Отримано 08.09.14

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 617.713-001.4-089.843:611.841.2:599.731.1-092.12]-092.9

©А. Ю. Герасимець, А. А. Гудима, І. І. Герасимець

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

### РЕАКЦІЯ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ В ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ ПЕРІОДІ ПРИ КОНСЕРВАТИВНОМУ ЛІКУВАННІ ТА КОРЕКЦІЇ КЕРАТОКСЕНОІМПЛАНТАТОМ НЕПРОНИКАЮЧОГО ПОРАНЕННЯ РОГІВКИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

РЕАКЦІЯ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ В ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ ПЕРІОДІ ПРИ КОНСЕРВАТИВНОМУ ЛІКУВАННІ ТА КОРЕКЦІЇ КЕРАТОКСЕНОІМПЛАНТАТОМ НЕПРОНИКАЮЧОГО ПОРАНЕННЯ РОГІВКИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН – Внаслідок непроникаючого поранення рогівки за умов консервативного лікування у крові тварин рівень Т-лімфоцитів знижувався у всі терміни спостереження, разом з тим, як за умов корекції кератоксеноімплантатом їх рівень був нижчим контрольної групи лише на 3 та 7 доби. Кількість Т-хелперів при обох способах лікування була нижчою показника контрольної групи протягом усіх термінів спостереження. На 3 та 7 доби спостереження рівень Т-супресорів знижувався, а в наступні терміни спостерігалось його зростання. Кількість натуральних кілерів та В-лімфоцитів протягом усього періоду спостереження була нижчою від контролю у групі з консервативним способом лікування.

РЕАКЦИЯ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИМУННОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ ПРИ КОНСЕРВАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ И КОРЕКЦИИ КЕРАТОКСЕНОИМПЛАНТАТОМ НЕПРОНИЦАЕМОГО РАНЕНИЯ РОГОВИЦЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ – Вследствие непроницаемой травмы роговицы при ее консервативном лечении в крови животных уровень Т-лимфоцитов во все сроки наблюдения, в то же время при корекции кератоксеноімплантатом их уровень был ниже контрольной группы только на 3 та 7 сутки. Количество Т-хелперов при обоих способах лечения было ниже показателей контрольной группы в течение всех сроков наблюдения. На 3 та 7 сутки наблюдения уровень Т-супресоров снижался, а в последующие сроки наблюдения отмечали его рост. Количество натуральных киллеров и В-лимфоцитов в течение всего периода наблюдения было ниже контроля в группе с консервативным способом лечения.

REACTION OF THE CELL STAGE OF THE IMMUNE SYSTEM IN THE POSTTRAUMATIC PERIOD WITH CONSERVATIVE TREATMENT AND CORRECTION OF THE IMPERMEABLE WOUNDS OF THE CORNEA OF EXPERIMENTAL ANIMALS BY KERATOXENOIMPLANT – As a result of the not penetrating corneal injury under the conditions of conservative treatment in animal blood level of T lymphocytes decreased in all periods of observation while under the conditions of correction keratoxenoimplant their level was lower than the control group only at 3 and 7 days. The number of T-helper cells in both methods of treatment was lower than index of the control group throughout all periods of observation. At 3 and 7 days of observation level of T-suppressor cells decreased, and in subsequent periods of observation was observed its growth. The number of natural killers and B-lymphocytes throughout the all observation period was lower than in the control group of conservative treatment.

**Ключові слова:** непроникаюча травма рогівки, клітинний імунітет, Т-лімфоцити.

**Ключевые слова:** непроницаемая травма роговицы, клеточный иммунитет, Т-лимфоциты.

**Key words:** impermeable corneal injury, cellular immunity, T-lymphocytes.

**ВСТУП** Дослідження імунної реакції організму на чужорідну тканину в патогенезі захворювань очей є важливим напрямком у сучасній офтальмології. Механічна травма тканин, порушення фізико-хімічних властивостей мембран ведуть до відповіді імунної системи на отримане пошкодження [1, 2, 5]. У літературі широко висвітлено особливості імунної відповіді організму при таких захворюваннях очей, як увеїти [3], герпес [1] та інших. Однак при непроникаючому пораненні рогівки ця проблема висвітлена недостатньо [6, 7], а при корекції кератоксеноімплантатом практично не зустрічалась.

Метою роботи стало вивчити реакцію клітинної ланки імунної системи організму в умовах непроникаючого поранення рогівки та при його корекції кератоксеноімплантатом у динаміці посттравматичного періоду.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Експериментальні дослідження проводили на статевозрілих кролях породи шиншила масою від 2,5 до 3,0 кг відповідно до дотримання норм біоетики. Для оцінки патофізіологічних змін у рогівці після непроникаючого її поранення тварин поділили на 3 групи: контрольна група – інтактні тварини (6 кролів); перша дослідна група – непроникаюче поранення та консервативне лікування, термін спостереження через 3, 7, 10 та 14 діб після травми (24 кролі); друга дослідна група – непроникаюче поранення та корекція кератоксеноімплантатом, 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. Нанесли концентричну епітеліальну насічку діаметром 7 мм, видаляли епітелій разом з переднім шаром строми товщиною до 0,2 мм. Корекцію травми ксенокератоімплантатом здійснювали пришиванням його в 4 місцях до склери через кон'юнктиву. Впродовж терміну спостереження проводили інстиляцію розчину антибіотика фторхінолонового ряду – моксифлоксацин 0,3 % (1 крапля 3 рази на день). У групі з консервативним способом лікування, окрім інстиляції моксифлоксацину 0,3 % (1 крапля 3 рази на день), використовували корнеопротектор – корнерегель 4 рази на день.

Показники клітинного імунітету визначали за методом Bunders M [12] на проточному цитофлуориметрі Erics-XL виробництва Beckman Coulter (США).

Результати оброблені статистично за допомогою програми STATISTICA (“StatSoft, Inc.”, США), дані обчислювались за допомогою критерію Манна-Уїтні.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Як видно з таблиці 1, кількість Т-лімфоцитів у крові

Таблиця 1. Динаміка клітинної ланки імунного захисту в крові кролів у посттравматичному періоді при консервативному лікуванні та корекції кератоксеноімплантатом ( $M \pm m$ )

Показник	Контроль (n=12)	Механічна травма рогівки			
		3 доба (n=6)	7 доба (n=6)	10 доба (n=6)	14 доба (n=6)
(Т-лімфоцити)					
Консервативне лікування	29,00±0,35	21,83±0,31*	24,50±0,22*	24,67±0,21*	26,00±0,37*
Ксенорогівка		25,70±0,20*	25,50±0,40*	27,50±0,70	29,00±0,40
p		p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05
CD 4 (Т-хелпери)					
Консервативне лікування	20,83±0,30	14,67±0,21*	13,67±0,21*	16,33±0,21*	15,67±0,21*
Ксенорогівка		16,83±0,31*	17,84±0,31*	17,50±0,77*	19,67±0,34*
p		p<0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05
CD 8 (Т-супресори)					
Консервативне лікування	9,67±0,19	8,33±0,33	6,83±0,31*	9,33±0,21	9,67±0,33
Ксенорогівка		7,50±0,22*	7,17±0,17*	11,34±0,42*	11,17±0,48*
p		p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05
CD 4/8					
Консервативне лікування	2,17±0,03	1,77±0,06*	2,02±0,11	1,75±0,04*	1,62±0,04*
Ксенорогівка		2,25±0,07	2,49±0,07*	1,56±0,11*	1,78±0,09*
p		p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05
CD 16 (натуральні кілери)					
Консервативне лікування	5,83±0,24	4,67±0,21	3,33±0,21*	3,33±0,33*	3,50±0,22*
Ксенорогівка		3,50±0,22*	4,33±0,21*	5,17±0,31	5,33±0,21
p		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
CD 22 (В-лімфоцити)					
Консервативне лікування	12,50±0,26	10,33±0,33*	9,17±0,31*	8,67±0,21*	7,17±0,40*
Ксенорогівка		9,17±0,31*	10,67±0,33*	12,17±0,31	13,33±0,33
p		p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05

Примітки: 1) \* – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи <0,05;

2) p – достовірність відмінностей групи без використання ксенокератоімплантанта та групи з корекцією травми ним.

кролів у посттравматичному періоді в групі з консервативним лікуванням була нижчою контрольної групи протягом усіх термінів спостереження ( $p<0,05$ ). Цей показник досяг мінімального значення на 3 добу, будучи на 24,3 % нижчим від групи інтактних тварин, та поступово зростав, наближаючись до їх рівня. У групі тварин з корекцією травми кератоксеноімплантатом рівень CD 3 у крові був нижчим контролю на 3 та 7 доби експерименту ( $p<0,05$ ). На 3, 10 та 14 доби у групі з хірургічним способом лікування кількість Т-лімфоцитів була вищою на 17,7 %, 11,5 % та 11,5 % відповідно ( $p<0,05$ ), ніж у групі консервативно лікованих тварин.

Як видно з таблиці 1, у групі тварин із консервативним та хірургічним методом лікування кількість Т-хелперів у сироватці крові кролів у посттравматичному періоді був достовірно нижчим показника контрольної групи ( $p<0,05$ ) протягом усіх термінів спостереження. Досліджуваний показник у групі без використання ксенокератоімплантата досягнув свого мінімуму на 7 добу спостереження (34,4 % нижче інтактних тварин). При корекції травми рогівки ксенокератоімплантатом рівень CD 4 був нижчим групи контролю на 3 та 7 доби експерименту ( $p<0,05$ ), проте вищим на 14,7 % та 30,5 % ( $p<0,05$ ) показника групи консервативно лікованих тварин у відповідні терміни спостереження. У групі з хірургічним способом лікування кількість Т-хелперів була вищою від групи з консервативним лікуванням на 3, 7 та 14 доби ( $p<0,05$ ).

Виходячи з даних таблиці 1, кількість CD 8 у сироватці крові кролів без корекції у посттравматичному

періоді максимально знизилась на 7 добу експерименту (на 29,4 %  $p<0,05$ ), а на 3, 10 та 14 доби досліджуваний показник статистично не відрізнявся від контрольної групи тварин ( $p>0,05$ ). У групах з корекцією рогівкового поранення кератоксеноімплантатом відмічено максимальне зниження Т-супресорів у сироватці крові на 3 та 7 доби (22,6 % та 25,9 % відповідно,  $p<0,05$ ). Однак на 10 та 14 доби досліджуваний показник зріс та був вищим контрольної групи на 17,3 % і 15,5 % відповідно ( $p<0,05$ ). У групі з хірургічним способом лікування кількість Т-супресорів була вищою від групи з консервативним лікуванням на 7 та 14 доби ( $p<0,05$ ).

За даними таблиці 1, імунорегуляторний індекс у посттравматичний період при консервативному методі лікування травми рогівки був нижчим від контрольної групи на 3, 10 та 14 доби спостереження ( $p<0,05$ ), а на 7 добу експерименту шуканий показник достовірно не відрізнявся від групи інтактних тварин ( $p>0,05$ ). У групі тварин із корекцією травми хірургічним способом співвідношення CD 4/8 зросло на 3 добу експерименту на 3,7 % ( $p>0,05$ ), на 7 добу – на 14,7 % ( $p<0,05$ ), порівняно з інтактними тваринами, проте стало нижчим на 10 та 14 доби на 28,2 % та 17,9 % відповідно ( $p<0,05$ ). Між собою групи з різними тактиками лікування достовірно різнились на 3 та 7 доби, вищим дане співвідношення було в групі, де використали ксенокератоімплантат ( $p<0,05$ ).

Як видно з даних таблиці 1, кількість натуральних кілерів у крові піддослідних тварин у посттравматичному періоді при некорегованій травмі рогівки зни-



зилась поступово та досягла мінімуму на 7 та 10 доби експерименту (на 39,3 % порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ), на 14 добу вона незначно зросла, проте залишалась нижчою від групи інтактних тварин ( $p < 0,05$ ). При корекції кератоксеноімплантатом досліджуваній показник знизився максимально на 3 добу (40,0 % нижче контролю,  $p < 0,05$ ), зріс на 7 добу на 23,7 %, порівняно з попереднім терміном спостереження, залишаючись достовідно меншим, у групі інтактних тварин ( $p < 0,05$ ). На 10 та 14 доби експерименту кількість CD 16 наближалась до показників групи інтактних тварин та статистично від неї не відрізнялась ( $p > 0,05$ ). У групі з хірургічним способом лікування кількість натуральних кілерів була вищою від групи з консервативним лікуванням на 7, 10 та 14 доби ( $p < 0,05$ ).

Як видно з таблиці 1, кількість В-лімфоцитів у групі тварин без корекції травми кератоксеноімплантатом достовірно поступово зменшується з 3 доби експерименту, досягаючи свого мінімуму на 14 добу ( $p < 0,05$ ). При хірургічному способі лікування найменшу кількість CD 22 відмічено на 3 добу експерименту, а на 10 та 14 доби спостереження концентрація CD 22 наближалась до показників групи інтактних тварин та статистично від неї не відрізнялась ( $p > 0,05$ ). На 7, 10 та 14 доби шуканий показник статистично відрізнявся між групами із різними методиками лікування ( $p < 0,05$ ) у відповідні терміни спостереження.

Таким чином, внаслідок непроникаючого поранення рогівки за умов консервативного лікування у крові тварин рівень Т-лімфоцитів знижується у всіх термінах спостереження. При корекції кератоксеноімплантатом у крові експериментальних тварин рівень Т-лімфоцитів є нижчим контрольної групи лише на 3 та 7 доби, а в наступні терміни спостереження не відрізняється від контролю. У групах із використанням корекції кератоксеноімплантатом даний показник є достовірно вищим від консервативної групи на 3, 10 та 14 доби. Кількість Т-хелперів при двох способах лікування була нижчою показника контрольної групи протягом усіх термінів спостереження. При корекції травми рогівки кератоксеноімплантатом рівень CD 4 був вищим, ніж у групі з консервативною методикою лікування на 3, 7 та 14 доби експерименту. В умовах цього експерименту кількість CD 8 при консервативному способі лікування достовірно знизився лише на 7 добу спостереження. При оперативному ліванні даний показник на 3 та 7 доби зменшився, порівняно з групою інтактних тварин, а на 10 та 14 доби він над нею переважає. Це призводить до зниження імунорегуляторного індексу в посттравматичному періоді при консервативному методі лікування в усі терміни спостереження, окрім 7 доби. Кількість натуральних кілерів при консервативному ліванні знижується поступово з 7 доби експерименту. При корекції кератоксеноімплантатом концентрація CD 16 зменшується максимально на 3 добу, після чого спостерігається поступове зростання і на 10 та 14 доби, в даній групі тварин, кількість натуральних кілерів статистично не

відрізнялась від контрольної групи. Кількість В-лімфоцитів при консервативному способі лікування поступово зменшується з 3 до 14 доби експерименту порівняно з контрольною групою. При хірургічному ліванні найменша кількість CD 22 відмічається на 3 добу експерименту, а на 10 та 14 доби спостереження концентрація не відрізняється від групи інтактних тварин.

**ВИСНОВКИ** 1. Механічна непроникаюча травма рогівки кроля супроводжується порушенням клітинного імунітету, що проявляється статистично значущим, стосовно контрольної групи, зниженням вмісту в крові тварин із консервативним лікуванням популяції лімфоцитів CD 3, CD 4 та CD 22 протягом усього експерименту, CD 8 – на 7 добу, CD 16 – на 7–14 доби ( $p < 0,05$ ).

2. У групах тварин, де використовували кератоксеноімплантат, кількість CD 3, CD 16 та CD 22 на 10 та 14 доби статистично не відрізнялась ( $p > 0,05$ ), CD 4 – наближалась ( $p < 0,05$ ), CD 8 – перевищувала ( $p < 0,05$ ) показники контрольної групи.

3. Швидше наближення досліджуваних показників у групі, де використовували кератоксеноімплантат до групи інтактних тварин, дає можливість говорити про швидше наближення до вихідного рівня імунної системи, порівняно із групою, де використовували лише консервативне лікування.

**Перспективними** є подальші дослідження впливу непроникаючої травми рогівки за умов корекції кератоксеноімплантатом на стан імунної системи організму загалом та морфологічні особливості регенераторного процесу в рогівці зокрема.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дронов М. М. Состояние иммунитета у больных с травмами и заболеваниями роговицы / М. М. Дронов, Ю. И. Пирогов // Вестн. офтальмол. – 1991. – № 3. – С. 48–52.
2. Киселева Т. Н. Значение биохимических показателей слезной жидкости для ранней диагностики и прогноза течения травматического увеита : автореф. дисс. на соискание научн. степени канд. мед. наук / Т. Н. Киселева. – Челябинск, 1995.
3. Пирогов Ю. И. Клинико-иммунологическое обоснование применения иммунокорректоров при кератопластике / Ю. И. Пирогов // Офтальмохирургия и терапия. – 2001. – № 1. – С. 45–49.
4. Шаимова В. А. Бактериальный кератит. Клинико-иммунологические особенности течения, прогноза, лечения разных форм заболевания : автореф. дисс. на соискание научн. степени док. мед. наук : 14.00.36; 14.00.08 / В. А. Шаимова. – Челябинск, 2007. – 42 с.
5. Imbalance in corneal redox state during herpes simplex virus induced keratitis in rabbits. Effectiveness of exogenous glutathione supply / C. Nucci, A. T. Palamara, M. R. Ciriolo [et al.] // Exp. Eye Res. – 2000. – Vol. 70, № 2. – P. 215–220.
6. Bosscha M. I. The efficacy and safety of topical polymyxin B, neomycin and gramicidin for treatment of presumed bacterial corneal ulceration / M.I. Bosscha // Br. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88 – P. 25–28.
7. Prada J. Tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 gene expression in keratocytes from patients with rheumatoid corneal ulcerations / J. Prada // Br. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 87. – P. 548–550.

Отримано 29.08.14

### КОМПЛЕКСНА ПРОФІЛАКТИКА ПРОГРЕСУВАННЯ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У РАНЬОМУ ПЕРІОДІ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ

КОМПЛЕКСНА ПРОФІЛАКТИКА ПРОГРЕСУВАННЯ ПЕЧІНКОВОЇ ДИСФУНКЦІЇ В РАНЬОМУ ПЕРІОДІ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ – Метою статті стало вивчення в умовах експериментальної політравми змін у печінці за допомогою визначення рівня цитолітичних ферментів та морфологічного дослідження паренхіми печінки. Встановлено цитолітичні зміни, що проявляються підвищенням рівня активності трансаминаз, лужної фосфатази та характерними морфологічними змінами. Показано, що корекція комплексом “пентоксифілін-1400W-ліпофлавіон” сприяє профілактиці прогресуванню печінкової дисфункції з максимальною ефективністю на 7 добу експериментальної політравми.

КОМПЛЕКСНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА – Целью статьи стало изучение в условиях экспериментальной политравмы изменений в печени с помощью определения уровня цитолитических ферментов и морфологического исследования паренхимы печени. Установлены цитолитические изменения, проявляющиеся повышением уровня активности трансаминаз, щелочной фосфатазы и характерными морфологическими изменениями. Показано, что коррекция комплексом “пентоксифиллин-1400W-липофлавоном” способствует профилактике прогрессирования печеночной дисфункции с максимумом эффективности на 7 сутки экспериментальной политравмы.

COMPREHENSIVE PREVENTION OF PROGRESSION OF LIVER DISEASE IN THE EARLY PERIOD OF TRAUMATIC DISEASE IN THE EXPERIMENT – The purpose of the article was to study under experimental polytrauma changes in the liver by determining the level of cytolytic enzymes and morphological studies of liver parenchyma. Established cytolytic changes, manifested higher levels of activity of transaminases, alkaline phosphatase and characteristic morphological changes. It is shown that the complex correction “Pentoxifylline-1400W-Lipoflavon” helps prevent the progression of liver dysfunction with maximum efficiency on the 7<sup>th</sup> day of the experimental trauma.

**Ключові слова:** політравма, печінка, цитоліз, корекція.

**Ключевые слова:** политравма, печень, цитоллиз, коррекция.

**Key words:** polytrauma, liver cytolysis, correction.

**ВСТУП** Зростання кількості травм в усьому світі залишається однією з актуальних соціально-економічних проблем сучасності. Смертність внаслідок травм в Україні складає 91,8 випадка на 100 тис. населення. Щорічно внаслідок травматичних пошкоджень у країні помирає 44–65 тис. чоловік і за останні 10 років констатовано збільшення смертності населення внаслідок травм на 32,6 % [1].

Однією з причин високої смертності при політравмі є розвиток поліорганної недостатності. Зокрема, у печінці при критичному стані виникають ознаки жирової дистрофії, порушення білкового обміну [19]. При цьому пригнічення функціонування системи детоксикації організму швидко призводить до виражених порушень процесів дезамінування, зниження активності та вмісту основних компонентів монооксигеназної системи гепатоцитів [4]. Встановлено зміни, характерні для формування так званого цитолітичного синдрому і розвитку “traumatic hepatosis” [21].

Гіперферментемію в умовах травматичного пошкодження прийнято розцінювати як неспецифічну реакцію організму на вплив зовнішнього фактора надлишкової інтенсивності [11] з порушенням проникності біомембран та ішемізації клітин. Підвищення рівня креатинкінази, лактатдегідрогенази, АЛТ, АСТ, гаммаглутамілтранспептидази спостерігається на тлі збільшення вмісту загального білірубину, сечовини, креатиніну, ліпідів [16, 20, 24]. У міру залучення в процес паренхіми печінки відзначається зниження активності аденозиндезамінази [3, 17, 23] і лужної фосфатази [12], що може свідчити про розвиток гострої печінкової недостатності.

У постраждалих з політравмою знижена функція печінки може зберігатися протягом багатьох місяців і навіть років після травми. При цьому, в макрофагах печінки розвиваються деструктивно-дегенеративні зміни, які сприяють розвитку токсемії, пригнічують функцію імунної системи та процесів регенерації [15].

Метою роботи стало, враховуючи багатовекторність змін в організмі при політравмі [6, 8–10], вивчити вплив на перебіг патологічних процесів у печінці комплексної корекції групою препаратів: пентоксифіліном, 1400W та ліпофлавоном.

Препарати для корекції були вибрані з урахуванням патогенетичних особливостей перебігу політравми: пентоксифілін як спосіб корекції цитокінового дисбалансу [18], селективний інгібітор iNOS N-(3-(амінометил)бензил)ацетамідин (1400W) (“Sigma”, USA) для зниження надмірного утворення оксиду азоту, що має місце при політравмі [20], та ліпофлавіон як антиоксидантний засіб [2].

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** З метою реалізації поставлених завдань проведено експерименти на 170 білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях, яких утримували на стандартному раціоні віварію університету.

Експериментальних тварин з масою 170–180 г рандомізували методом випадкової вибірки. Усіх піддослідних тварин було поділено на групи, які наведено у таблиці 1.

Експерименти проводили відповідно до положень Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та вимог комісії з біоетики ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” (протокол № 15 від 8.01.2013 р.).

У першій групі було відтворено модель політравми [11]. У другій–п'ятій групах на фоні змодельованої політравми проводили відповідні методи корекції.

Коригуючі чинники вводили інтраперитонеально один раз на добу, щоденно, відповідно до моделі ура-

Таблиця 1. Поділ експериментальних тварин на групи за засобами корекції, які застосовували

Умови експерименту	Група тварин	Біохімічні та гістологічні дослідження (кількість тварин)
Засіб для корекції	Контроль	10
	Травмовані тварини з множинною травмою без корекції (перша група)	32
	Корекція пентоксифіліном (друга група)	32
	Корекція 1400 W (третья група)	32
	Корекція ліпофлавоном (четверта група)	32
	Корекція комплексом (п'ята група)	32
Усього		170

ження та її корекції. При комплексній корекції кожен препарат вводили окремо в різні місця черевної порожнини у вказаних дозах.

Селективний інгібітор iNOS – N-(3-(амінометил)-бензил)ацетамідин (1400W) ("Sigma", USA) вводили одноразово внутрішньочеревно у дозі 1,5 мг/кг протягом семи днів.

Пентоксифілін вводили одноразово внутрішньочеревно у вигляді 2 % водного розчину в дозі 25 мг/кг протягом семи днів.

Ліпофлавоном вводили внутрішньочеревно щоденно в дозі 25 мг/кг маси тварини протягом семи днів.

Визначали активність амінотрансаміназ [7], активність лужної фосфатази у гомогенаті печінки [5].

Гістологічну динаміку розвитку патологічного процесу документували за допомогою мікроскопа ЛОМО Біолам та системи виведення зображень гістологічних препаратів. При вивченні морфологічної організації печінки звертали увагу на зміни паренхіми та основних структурних елементів печінки.

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Гор-

бачевського МОЗ України" в програмному пакеті StatSoft STATISTICA.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Про порушення структури і функції клітинних мембран за умов змодельованої політравми вказують результати досліджень, представлені у таблицях 2–5. У них наведено результати досліджень активності цитозольних ферментів (АлАТ та АсАТ) у плазмі крові здорових та травмованих тварин. Також наведено дані активності лужної фосфатази (ЛФ) у гомогенаті печінки.

Введення тваринам комплексу препаратів вже на першу добу призводило до зниження активності АлАТ та АсАТ у плазмі крові тварин. Так, на першу добу рівень АлАТ знижувався на 30,35 %, а рівень АсАТ був на 34, 40 % нижчим від травмованих тварин без проведення корекції. При повторному введенні комплексу препаратів на третю і сьому доби активність трансаміназ була достовірно нижчою, ніж у відповідні строки в групі тварин, яким не проводили корекцію. Так, на третю добу АлАТ як і АсАТ були на 40,84 та 35,84 % нижчими, а на сьому відповідно на 55,81 і 47,74 % (табл. 2–4).

Таблиця 2. Активність АлАТ і АсАТ у крові щурів на першу добу ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Показник	Група тварин					
	інтактні	перша група	друга група	третья група	четверта група	п'ята група
АлАТ, ммоль/(лхгод)	0,30±0,1	0,57±0,01 p<0,02*	0,45±0,02 p<0,001**#	0,42±0,04 p>0,05**	0,41±0,03 p<0,001**	0,39±0,02 p<0,001**
АсАТ, ммоль/(лхгод)	0,42±0,03	0,94±0,12 p<0,001*	0,75±0,04 p<0,02**	0,50±0,03 p<0,05**	0,75±0,16 p<0,02**	0,61±0,15 p<0,01**

Таблиця 3. Активність АлАТ і АсАТ у крові щурів на третю добу ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Показник	Група тварин					
	інтактні	перша група	друга група	третья група	четверта група	п'ята група
АлАТ, ммоль/(лхгод)	0,30±0,01	0,72±0,06 p<0,001*	0,52±0,04 p<0,02**	0,60±0,09 p<0,02**	0,49±0,05 p<0,001**	0,42±0,03 p<0,001**
АсАТ, ммоль/(лхгод)	0,42±0,03	1,06±0,10 p<0,001*	0,83±0,11 p<0,001**	0,82±0,13 p<0,001**	0,82±0,16 p<0,001**	0,68±0,12 p<0,01**

Таблиця 4. Активність АлАТ і АсАТ у крові щурів на сьому добу ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Показник	Група тварин					
	інтактні	перша група	друга група	третья група	четверта група	п'ята група
АлАТ, ммоль/(лхгод)	0,30±0,01	0,86±0,03 p<0,001*	0,59±0,01 p<0,001**#	0,76±0,06 p<0,001**#	0,55±0,02 p<0,001**#	0,38±0,06 p<0,001**
АсАТ, ммоль/(лхгод)	0,42±0,03	1,11±0,14 p<0,001*	0,77±0,06 p<0,001**#	0,88±0,11 p<0,001**#	0,77±0,04 p<0,001**#	0,58±0,06 p<0,001**

Примітки: 1) \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин;

2) \*\* – достовірність відмінностей відносно першої групи;

3) # – достовірні відмінності порівняно з п'ятою групою.

Таблиця 5. Динаміка вмісту лужної фосфатази в печінці щурів ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Одиниця	Група тварин					
	інтактні	перша група	друга група	третя група	четверта група	п'ята група
нмоль/(кгхс)	перша доба					
	0,91±0,04	1,64±0,06 $p < 0,001^*$	1,29±0,03 $p_1 < 0,001^{**}$	1,01±0,03 $P > 0,05^{**}$	1,44±0,03 $p < 0,05^{**\#}$	1,09±0,14 $p < 0,001^{**}$
нмоль/(кгхс)	третя доба					
	0,91±0,04	1,79±0,03 $p < 0,001^*$	1,33±0,02 $p_1 < 0,001^{**}$	1,29±0,03 $p < 0,01^{**}$	1,42±0,03 $p < 0,01^{**}$	1,17±0,15 $p < 0,001^{**}$
нмоль/(кгхс)	сьома доба					
	0,91±0,04	1,82±0,04 $p < 0,001^*$	1,3±0,03 $p_1 < 0,001^{**\#}$	1,35±0,04 $p < 0,01^{**\#}$	1,34±0,02 $p < 0,001^{**\#}$	1,15±0,02 $p < 0,001^{**}$

Примітки: 1) \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин;  
2) \*\* – достовірність відмінностей відносно першої групи;  
3) # – достовірні відмінності порівняно з п'ятою групою.

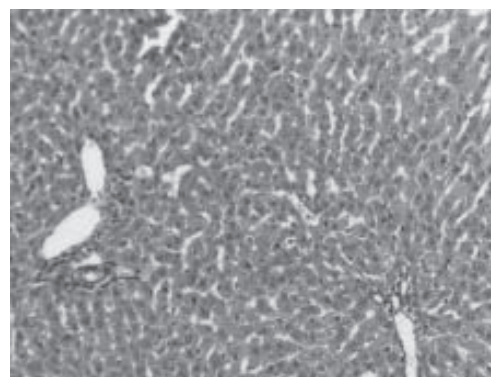
Про стан мембранних структур гепатоцитів після комплексної медикаментозної корекції свідчать результати досліджень органоспецифічного ферменту – лужної фосфатази в гомогенаті печінки.

Результати, наведені в таблиці 5, вказують на те, що активність органоспецифічного ферменту – лужної фосфатази в гомогенаті піддослідних тварин під дією комплексної корекції достовірно знижувалась з першої до сьомої доби спостереження. Так, активність ЛФ в гомогенаті печінки на першу добу була на 33,53 % нижчою рівня щурів, яким на фоні змодельованої політравми не проводилась корекція. На третю добу цей показник був нижчим на 34,26 %. На сьому добу експерименту активність ЛФ у гомогенаті печінки була на 39,79 % нижчою за відповідний показник групи тварин, травмованих без медикаментозної корекції.

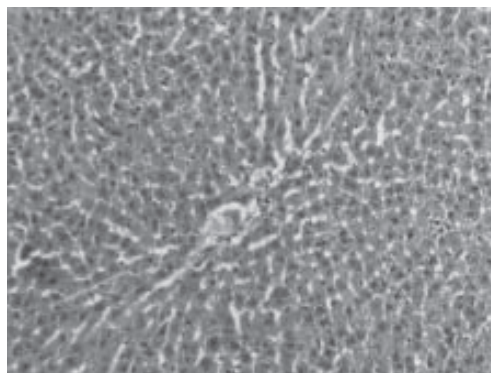
Отже, застосування комплексної корекції при експериментальній політравмі у щурів знижує процеси цитолізу в печінці.

Після порівняння результатів дослідження тварин, яким було проведено корекцію комплексом препаратів (пентоксифілін-1400W-ліпофлавіон) з даними груп тварин, яким проводили корекцію одним із вказаних препаратів, встановлено, що на першу і третю доби експерименту більшість показників достовірно між собою не відрізнялась. Достовірне зниження досліджуваних показників після корекції комплексом препаратів ми зафіксували на сьому добу експерименту.

Результати біохімічних досліджень підтверджено гістологічно. При гістологічному дослідженні структури печінки тварин, яким проводили комплексну корекцію, на сьому добу експерименту встановлено, що є ознаки відновлення структури печінки. Центральні вени добре візуалізувались, значно розширювались та містили велику кількість еритроцитів (рис. 1, а). Синусоїди контурувались добре і в централобулярних зонах містили незначну кількість еритроцитів (рис. 1, б) та поодинокі макрофаги. Макрофагальна активність у синусоїдних просторах по всій величині часточки була незначною. Балкова організація гепатоцитів залишалась збереженою. Клітини централобулярних зон мали відносно однорідну цитоплазму, проте в інших ділянках вона була зернистою (рис. 1, б). Ядра, чітко контуровані, містили усі клітинні часточки. Контури клітин були в більшості чіткими, міжклітинні зв'язки залишались збереженими.



а



б

Рис. 1. Структура печінки на сьому добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном і еозиним.  $\times 100$ .

Портальні тракти розширювались в основному за рахунок незначного розширення судин. Периваскулярний набряк не візуалізувався. Жовчні протоки не розширювались і майже не контурувались. Жовчні пігменти у їх просвітах були відсутніми, лімфогістіоцитарна інфільтрація незначна.

Отримані дані дають підстави стверджувати, що запропонований комплекс препаратів є ефективним засобом профілактики прогресування печінкової дисфункції з достовірним піком ефективності на сьому добу експерименту.

**ВИСНОВОК** Комплексна корекція "пентоксифілін-1400W-ліпофлавіон" може виявитися перспективним засобом профілактики печінкової дисфункції при політравмі.



## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аналіз стану травматолого-ортопедичної допомоги населенню України 2011–2012 рр. : довід. / [Г. В. Гайко, С. С. Страфун, А. В. Калашніков, В. П. Полішко]. – К., 2013. – 220 с.
2. Афонина Т. В. Фармакологія и перспективы клинического применения биофлавоноидов /Л. В.Савченкова, И. П.Белоусова, Т. В. Афонина // Український медичний альманах. – 2006. – №1. – С. 227–232.
3. Застосування фраксипарину в комплексній терапії ендогенної інтоксикації в післяопераційному періоді у хворих на рак легень / Ш. Р. Барабанли, М. М. Коган, А. В. Яременко [та ін.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. –2001. –№ 2 (Д). –С. 59–60.
4. Брюсов П.Г. Прогнозирование в медицине катастроф. / П. Г. Брюсов, Г. И. Назаренко, В. Н. Житин –Томск : изд-во Томского университета, 1995. – 240 с.
5. Горячковский А. М. Справочное пособие по клинической биохимии / А. М. Горячковский. – Одесса : ОКФа, 1994. – 415 с.
6. Гудима А. А. Морфофункціональний стан печінки в умовах тяжкої травми, поєднаної з механічним дефектом шкіри та його корекція ксенодермопластиком / А. А. Гудима, Т. Я. Секела, Т. В. Дацко //Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2009. – № 3 (17). – С.119–125.
7. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Москва : МЕДпресс-информ, 2004. – 911 с.
8. Козак Д. В. Динаміка показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в умовах політравми / Д. В. Козак // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2011. – № 2. – С. 50–52.
9. Козак Д. В. Динаміка показників цитолізу в умовах політравми / Д. В. Козак // Шпитальна хірургія. – 2012. – № 2. – С. 50–52.
10. Козак Д. В. Особливості показників пероксидного окиснення ліпідів в динаміці раннього і пізнього періодів політравми / Д. В. Козак // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2012. – № 3 (29).
11. Коробков А. А. Комплексообразующие свойства сывороточных белков при синдроме длительного раздавливания и их модификация пентоксифиллином / А. А. Коробков // Буковинський медичний вісник. – 2001. – №1. – С. 170–173.
12. 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.
13. Пат. 63997 Україна, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання політравми / Козак Д. В.; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. – № u 201104110; заявл. 05.04.11; опубл. 25.10.11, Бюл. 20.
14. Принципы оптимизации инфузионной терапии критических состояний / Г. А. Рябов, С. И. Дорохов, Г. А. Мещеряков, Е. И. Скобелев // Анестезиология и реаниматология. – 1991. – № 6. – С. 3–7.
15. Семендяй М. И. Особенности противошоковых мероприятий и инфузионной терапии при огнестрельных проникающих ранениях груди / М. И. Семендяй // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2000. – № 1(Д). – С. 210–211
16. Bone R. S. SIRS and CARS / R. S. Bone // Crit. Care. Med. – 1996. – № 7. – P. 115–118.
17. Pentoxifyllin attenuates the systemic inflammatory response induced during isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor- $\alpha$  and melphalan / P. Hohenberger, E. Latz, C. Kettelhack [et al.] //Annals of Surgical Oncology. – 2003. – № 10. – 562–568.
18. Ivanov D. E. Liver functional disorders in traumatic stress / D. E. Ivanov, D. M. Puchin'ian // Usp. Fiziol. Nauk. –1998. – №1. – P. 58–71.
19. Role of nitric oxide in inflammation / F. S. Laroux, K. P. Pavlick, I. N. Hines [et al.] // Acta Physiol. Scand. – 2001. – Vol. 173. – P. 113–118.
20. Decreased Plasma Glutamate in Early Phases of Septic Shock with Acute Liver Dysfunction Is an Independent Predictor of Survival / M. Poeze, Y. C. Luiking, P. Breedveld [et al.] // Clinical Nutrition. – Vol. 27. – 2008. – №. 4. – P. 523–530.
21. Multiple Organ Dysfunction Score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome / I. S. Marshall, D. I. Cook, N. V. Christou[et al.] // Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 23, №10. – P. 1638–1652.
22. Cell Death Serum Biomarkers Are Early Predictors for Survival in Severe Septic Patients with Hepatic Dysfunction / S. Hofer, T. Brenner, C. Bopp [et al.] // Critical Care. – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. 93.
23. Trenkler S. Normonization of procedures, standards, guidelines in anesthesiology and intensive care medicine –on what level? / S.Trenkler // Anasthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. –1998. – Vol. 33, № 3. – P. 287.

Отримано 11.08.14

### УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОЇ ПАЗУХИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СИНУСИТІ

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОЇ ПАЗУХИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СИНУСИТІ – В експерименті на морських свинках відтворено модель верхньощелепного синуситу шляхом перетину верхнього симпатичного шийного ганглія. З результатів електронно-мікроскопічних досліджень встановлено, що у різні терміни експерименту відбуваються зміни слизової оболонки синуса, які носять запально-дистрофічний характер. Отримані субмікроскопічні результати поглиблюють уявлення про роль трофічної функції симпатичної іннервації у патогенезі синуситів.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СИНУСИТЕ – В эксперименте на морских свинках воспроизведена модель верхнечелюстного синусита путем пересечения верхнего шейного симпатического ганглия. Электронно-микроскопические исследования установили, что в разные сроки эксперимента происходят изменения слизистой оболочки синуса, которые носят воспалительно-дистрофический характер. Полученные субмикроскопические результаты углубляют представления о роли трофической функции симпатической иннервации в патогенезе синуситов.

ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE MAXILLARY SINUS IN EXPERIMENTAL SINUSITIS – An experiment was carried out on guinea pig in which the reconstructed model of the maxillary sinus by the intersection of the upper cervical sympathetic ganglion. We have detected electron microscopic changes of the mucous membrane of the sinus, which were inflammatory and degenerative in nature at different times after denervation. The data obtained deepen view on the role of trophic function of the sympathetic innervation in the pathogenesis of sinusitis.

**Ключові слова:** експериментальний верхньощелепний синусит, симпатична іннервація, ультраструктурні зміни.

**Ключевые слова:** экспериментальный верхнечелюстной синусит, симпатическая иннервация, ультраструктурные изменения.

**Key words:** experimental maxillary sinusitis, sympathetic innervation, ultrastructural changes.

**ВСТУП** Високий рівень захворюваності на гострий і хронічний синусит у людей, його патогенез недостатньо вивчено, відсутність ефективних методів лікування потребують поглиблених досліджень причин і механізмів розвитку цієї хвороби [1–5].

Завдяки інтенсивним дослідженням отримано незаперечні дані про те, що в етіопатогенезі синуситів важливу роль відіграють патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми (бактерії, хламідії, мікроскопічні гриби, віруси), блокування природних співусть приносних пазух внаслідок уроджених і набутих змін остіомаєтального комплексу, зменшення і навіть припинення активності мукоциліарної транспортної функції ураженої слизової оболонки, патологія порожнини носа (ринит, деформація перегородки носа) і зубощелепної системи (карієс та інша патологія зубів і недоліки лікування), алергічний чинник тощо [6–10].

Разом з тим, роль вегетативної нервової системи у виникненні та патогенезі синуситів досліджувалась

україн недостатньо, попри те, що саме нею контролюється секреція залоз слизової оболонки, тонус судин, можливі нейротрофічні зміни [11, 12].

Як відомо, при пошкодженні нервових структур виникають запально-деструктивні зміни в тканинах [13, 14]. Наші попередні дослідження довели можливість відтворення синуситу в морських свинок при порушенні симпатичної іннервації. Це стало підставою для припущення ролі змін нейротрофічної регуляції слизової оболонки синусів у патогенезі синуситу [15].

Метою цієї роботи було дослідити ультраструктурний стан слизової оболонки верхньощелепної пазухи та роль симпатичної іннервації у його змінах в експерименті на морських свинках.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Експерименти виконано на 15 морських свинках масою 800–1200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин поділили на дві групи: контрольну (3 інтактні тварини) та основну (12 тварин), яким під тіопентал-натрієвим наркозом (40 мг/кг маси тіла) здійснювали поперечне розсічення лівого верхнього шийного симпатичного ганглія. Тварин виводили з експерименту шляхом тотального кровопускання із серця в умовах тіопентал-натрієвого наркозу (60 мг/кг маси тіла внутрішньочеревно) на 15, 35, 70 і 90 доби постопераційного періоду. Уражену щелепу розпилювали пошарово у фронтальній площині [16].

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувалися міжнародних вимог гуманного поводження з ними відповідно до правил Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою (1984), та методичних рекомендацій ДЕЦ МОЗ України про Доклінічні дослідження лікарських засобів (2001).

Для проведення електронно-мікроскопічних досліджень шматочки операційного матеріалу забирали з ділянки передньої стінки верхньощелепної пазухи і фіксували у 2,5 % розчині глутарового альдегіду на фосфатному буфері з рН 7,2–7,4. Остаточну фіксацію матеріалу здійснювали в 1 % розчині чотирьохокису осмію на такому ж фосфатному буфері. Матеріал зневоднювали у спирті та пропіленоксиді й заливали в суміші епоксидних смол з аралдитом.

Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікромомі УМТП-7, забарвлювали ураніацетатом, контрастували цитратом свинцю та вивчали в електронному мікроскопі EM-125K. Дослідження виконані в науковій лабораторії Науково-навчального інституту морфології ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Проведені субмікроскопічні дослідження верхньощелепної пазухи морських свинок інтактної групи показали, що її слизова оболонка представлена епітеліальною пластинкою та сполучнотканинною власною пластинкою. Епітеліальна пластинка побудована

багаторядним війчастим епітелієм, до складу якого входять переважно війчасті клітини, а також келихоподібні та базальні клітини.

Пухка сполучна тканина власної пластинки має волокнисті структури та клітини фібробластичного ряду, наявні також лімфоцити, плазмоцити, базофіли. У власній пластинці близько до епітелію розташовані гемокапіляри соматичного типу, що мають неширокі просвіти з форменими елементами крові, переважно еритроцитами. Їх стінка побудована базальною мембраною, на якій розташовані ендотеліоцити.

Проведені субмікроскопічні дослідження слизової оболонки верхньощелепної пазухи морських свинку у різні терміни розвитку синуситу: на 15, 35, 70 та 90 доби. Встановлено, що за таких умов досліду в слизовій оболонці ураженої верхньощелепної пазухи тварин розвиваються значні деструктивні зміни, ступінь яких залежить від терміну експерименту.

Так, ультраструктурні зміни на 15 та 35 доби досліду проявляються руйнуванням епітеліальної пластинки слизової оболонки, а у власній пластинці виявляються судинні розлади та пошкодження її структурних компонентів. Характерним в ці терміни експерименту є набряк пухкої сполучної тканини власної пластинки, невисока, неоднорідна електронна щільність аморфного компоненту міжклітинної речовини. Набряк і збільшені периваскулярні простори свідчать про порушення стінки судин мікроциркуляторного русла.

Гемокапіляри вистилають потовщені ендотеліоцити з набряклою цитоплазмою, у якій пошкоджені органели і мало піноцитозних пухирців. Наявні мітохондрії із світлим матриксом і пошкодженими кристами, невеликі вакуолі та поодинокі, крупні, електронно-прозорі порожнини. В окремих ділянках цитоплазми ендотеліальних клітин спостерігаються невеликі, круглі, осміофільні гранули. Окремі з них розташовані близько до вільної частини плазмолемми, що обмежує просвіт гемокапіляра, і, мабуть, виділяють вміст гранул у просвіт. Люмінальна поверхня ендотеліоцитів нерівна, утворює інвагінації, випинання, наявні окремі цитоплазматичні вирости у вигляді мікрворосинок.

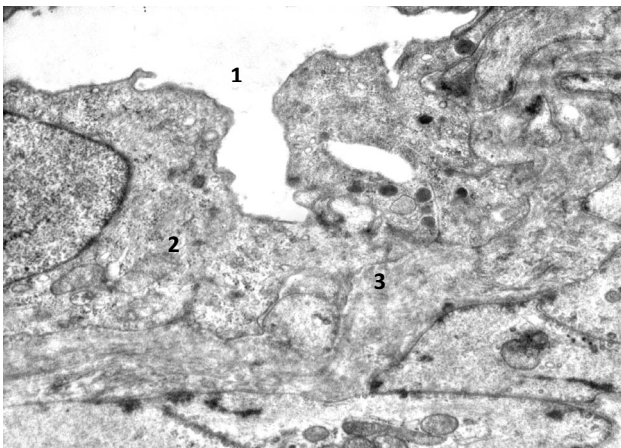


Рис. 1. Електронно-мікроскопічні зміни гемокапіляра власної пластинки слизової оболонки верхньощелепної пазухи тварини на 15 добу при експериментальному синуситі. Просвіт гемокапіляра (1), набрякла цитоплазма ендотеліоцита (2), потовщена нечітка базальна мембрана (3).  $\times 12\ 000$ .

Ядра клітин головню подовгастої форми, їх каріоплазма електронно-світла з переважанням еухроматину. Каріолема місцями потовщена, осміофільна, у таких ділянках слабо контуруються ядерні мембрани та перинуклеарний простір, мало ядерних пор. Базальна мембрана гемокапілярів потовщена, нерівномірна та на окремих ділянках нечітко контурована (рис. 1).

У власній пластинці слизової оболонки в ці терміни досліду субмікроскопічно встановлені реактивні та деструктивні зміни клітинних компонентів пухкої сполучної тканини. Спостерігаються фіброласти зі зміненою цитоплазмою та потовщеними відростками. У цитоплазмі наявні гомогенні, безструктурні ділянки, нерівномірно потовщені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки (ГЕС) та цистерни комплексу Гольджі (КГ). Мітохондрій мало, і вони пошкоджені. Ядра фіброластів мають подовгасту форму, в їх каріоплазмі відзначаються гетерохроматинові ділянки, особливо біля каріолеми. Перинуклеарні простори нерівномірні, мають розширені ділянки, у ядерній оболонці мало ядерних пор. Плазмолема таких клітин на багатьох ділянках нечітка, місцями не контуровується.

У набряклій сполучній тканині спостерігаються також фіброцити, дефінітивна форма клітин фібробластичного ряду. Вони невеликі, веретеноподібної форми, з тонкими відростками. Ядра таких клітин пікнотично змінені, з осміофільною каріоплазмою, нечіткими контурами каріолеми. У цитоплазмі, що вузьким обвідком оточує ядро, мало органел (рис. 2).

У власній пластинці в цей термін досліду досить часто спостерігаються лімфоцити та плазмоцити, що також характерно для розвитку запального процесу. Наявні функціонально активні форми плазматичних клітин, у яких круглі з еухроматином у каріоплазмі ядра. В їх цитоплазмі добре розвинена ГЕС, яка представлена протяжними, розширеними каналцями, на мембранах яких багато рибосом. Наявні також гіпертрофовані мітохондрії з вогнищево просвітленим матриксом і пошкодженими кристами (рис. 3).

Електронно-мікроскопічні дослідження слизової оболонки верхньощелепної пазухи тварин у пізні

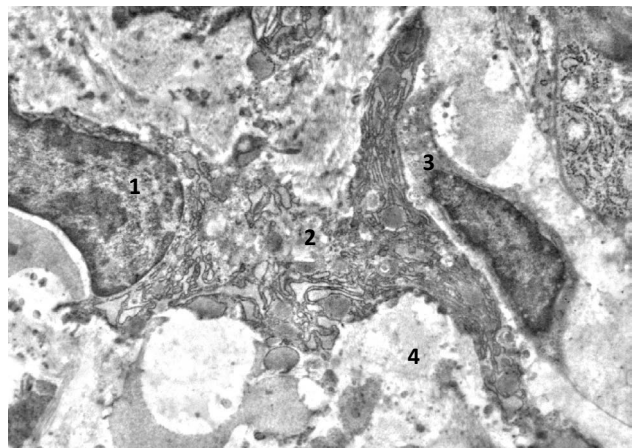


Рис. 2. Субмікроскопічний стан власної пластинки слизової оболонки верхньощелепної пазухи тварини на 35 добу при експериментальному синуситі. Ядро (1) і цитоплазма (2) фібробласти, фіброцит (3), міжклітинна речовина (4) пухкої сполучної тканини.  $\times 9000$ .



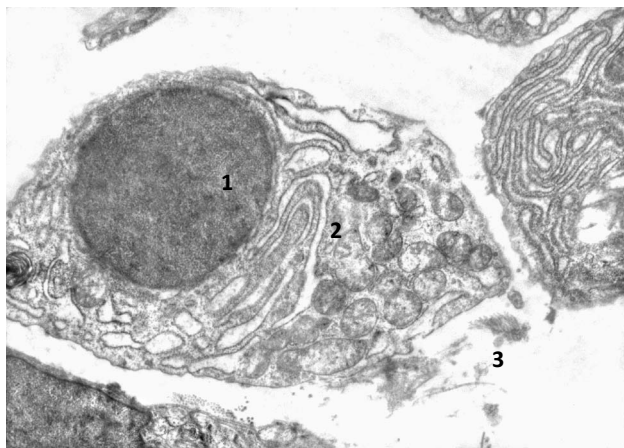


Рис. 3. Ультраструктура власної пластинки слизової оболонки верхньощелепної пазухи тварини на 35 добу при експериментальному синуситі. Ядро (1) і цитоплазма (2) плазмоцита, міжклітинна речовина (3) пухкої сполучної тканини.  $\times 12\ 000$ .

терміни (70, 90 доби) при хронічних синуситах показали, що структурні компоненти пухкої сполучної тканини значно деструктивно змінені. Порушення мікроциркуляції проявляється гетерогенним станом гемокапілярів. Окрім капілярів із широкими просвітами спостерігаються капіляри з вузькими просвітами, що відображає застійні явища та порушення трофіки слизової оболонки. Потовщена стінка і вузький просвіт утворюються за рахунок значного набряку цитоплазми ендотеліоцитів. Вона має електронно-прозору гіалоплазму, мало органел, і ті значно пошкоджені. Поодинокі мітохондрії мають світлий матрикс, зруйновані кристи, тому вакуолеподібні. У цитоплазмі мало піноцитозних пухирців та є поодинокі осміофільні гранули. Контури плазмолем ендотеліоцитів потовщені, нечіткі, а їх апікальні ділянки утворюють поодинокі випинання. Базальна мембрана нерівномірної товщини, має електронно-прозорі та помірно осміофільні ділянки, вона нечітко контурована (рис. 4).

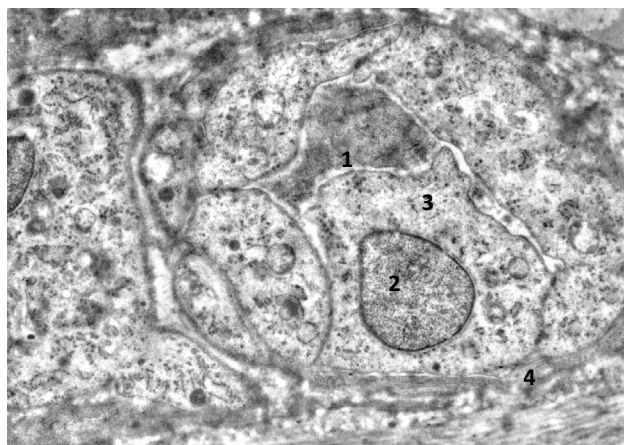


Рис. 4. Електронно-мікроскопічний стан гемокапіляра власної пластинки слизової оболонки верхньощелепної пазухи тварини на 70 добу при експериментальному синуситі. Вузький просвіт гемокапіляра (1), ядро (2) і набрякла цитоплазма ендотеліоцита (3), нечітка базальна мембрана (4).  $\times 10\ 000$ .

Субмікроскопічно у вказані пізні терміни дослідження у власній пластинці слизової оболонки встановлено зміни, подібні до змін на 35 добу, проте деструкція клітин у пухкій сполучній тканині більш виразна. У цитоплазмі фіброblastів збільшується площа безструктурних ділянок, у яких відсутні або наявні тільки залишки органел. Канальці ГЕС і цистерни КГ фрагментовані, є поодинокі пошкоджені мітохондрії. Ядра фіброblastів із значними інвагінаціями каріолеми, в їх каріоплазмі переважають гетерохроматинові ділянки. Перинуклеарні простори визначаються нечітко, як і ядерні пори. Такий стан ядер відображає розвиток каріопікнозу та каріорексису. Плазмолема таких фіброblastів оконтурована невиразно (рис. 5).

Як і у попередній термін дослідження на 70 й особливо на 90 добу експерименту в набряклій пухкій сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки виявляються фіброцити, в яких значно змінені ядро і цитоплазма. У таких невеликих клітинах ядра набувають неправильної форми внаслідок інвагінацій каріолеми. У каріоплазмі, крім гетерохроматинових ділянок наявні гомогенні, помірно осміофільні. У цитоплазмі органел мало і вони значно пошкоджені. У набряклій з електронно-світлим аморфним компонентом міжклітинній речовині спостерігаються пошкоджені лімфоцити та плазмоцити. У частини клітин є ділянки руйнування плазмолем, а в цитоплазмі наявна деструкція органел (рис. 6).

Отримані дані узгоджуються з опублікованими раніше результатами наших гістологічних досліджень [17], згідно з якими при хронічних гнійних синуситах у людей відбувається пошкодження епітеліальної пластинки, наявні значні зміни структурних компонентів власної пластинки слизової оболонки з наступним формуванням несправжніх ворсинок у вигляді поліпів. На сьогодні накопичено немало даних про те, що розвиток інфекційно-запальних процесів у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів пов'язаний з ослабленням місцевого імунітету, зокрема зі зниженням фагоцитарної активності нейтрофілів, вмісту секреторного імуноглобуліну А та інтерферонів. Багаторічні

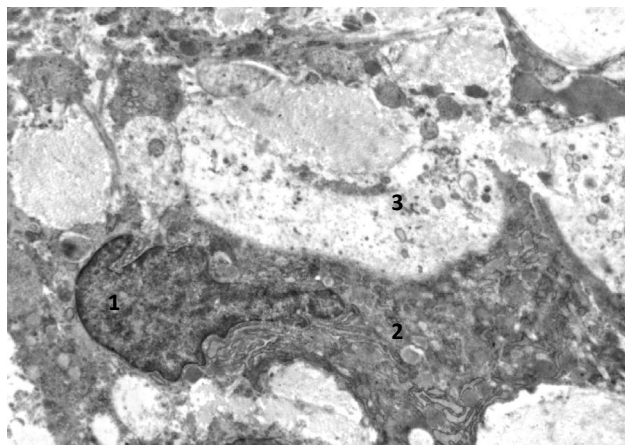


Рис. 5. Субмікроскопічний стан власної пластинки слизової оболонки верхньощелепної пазухи тварини на 35 добу при експериментальному синуситі. Ядро (1) і цитоплазма (2) фіброблеста, міжклітинна речовина (3) пухкої сполучної тканини.  $\times 9000$ .



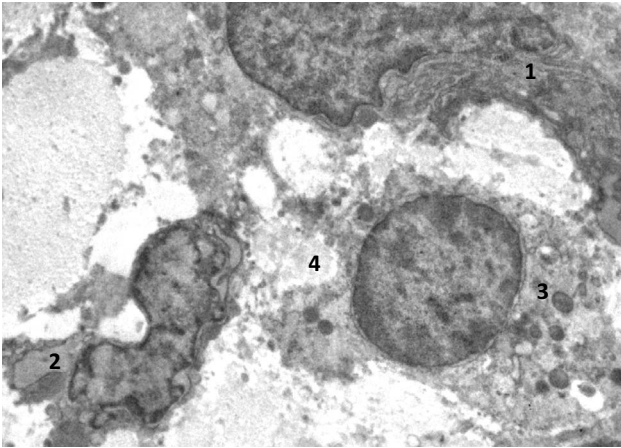


Рис. 6. Субмікроскопічні зміни власної пластинки слизової оболонки верхньощелепної пазухи тварини на 90 добу при експериментальному синуситі. Фібробласт (1), фіброцит (2), лімфоцит (3), міжклітинна речовина (4) пухкої сполучної тканини.  $\times 9\ 000$ .

спостереження засвідчують вичерпання компенсаторних можливостей фагоцитарної системи при тривалості хронічного гнійного верхньощелепного синуситу понад 5 років [18].

Результати наших досліджень на морських свинках вказують на важливу роль порушення нервової регуляції трофічних процесів слизової оболонки приносних пазух, які, ймовірно, впливають на її реактивність, знижують місцевий імунітет, що, у свою чергу, може спричинити активізацію ендогенної інфекції. Виявлені зміни слизової оболонки верхньощелепних синусів внаслідок виключення симпатичної іннервації можуть супроводжуватися пригніченням мукоциліарної транспортної системи, яка, як відомо, знижується або навіть перестає функціонувати при гострому і хронічному синуситі [19].

**ВИСНОВКИ** 1. При експериментальних верхньощелепних синуситах, викликаних шляхом перетину верхнього симпатичного ганглію, розвиваються значні електронно-мікроскопічні зміни слизової оболонки верхньощелепної пазухи, ступінь яких залежить від терміну досліджу.

2. У початкові терміни експерименту (15 і 35 доби) субмікроскопічно встановлено пошкодження клітин епітеліальної пластинки слизової оболонки синусів, розлади та порушення структурних компонентів власної пластинки.

3. У пізні терміни досліджу (70 і 90 доби) розвиваються значні електронно-мікроскопічні зміни, що характеризуються руйнуванням епітеліальної пластинки, розладами мікроциркуляції, набряком та руйнуванням клітин міжклітинної речовини власної пластинки слизової оболонки верхньощелепної пазухи.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зміни рецепторного апарату слизової оболонки передньої групи навколососових пазух при хронічних синуситах / С. К. Боєнко, В. Г. Шлопов, І. О. Толалаєнко, Н. О. Гладкова // Ринологія. – 2012. – № 2. – С. 3–8.

2. Деменков І. В. Эффективность использования йоддицетина в комплексном лечении больных острыми гнойными

синуситами / И. В. Деменков // Ринология. – 2013. – № 1. – С. 55–58.

3. Косяков С. Я. Влияние оперативного лечения околоносовых пазух на самооценку здоровья / С. Я. Косяков, В. Н. Новякин // Российская ринология. – 2006. – № 3. – С. 19–21.

4. Лопатин А. С. Клинический разбор: опыт неинвазивного лечения острого гнойного риносинусита, возникшего на фоне острых респираторно-вирусных инфекций / А. С. Лопатин, А. Ю. Овчинников, Я. В. Деточка // Справочник поликлинического врача. – 2006. – № 8. – С. 48–52.

5. Лупир А. В. Клініко-популяційний аналіз поширеності поліпозного риносинуситу серед мешканців м. Харкова та області / А. В. Лупир // Журн. ушних, носових і горлових болізей. – 2011. – № 1. – С. 2–7.

6. Абизов Р. А. Хронічні синусити: етіопатогенез, діагностика, лікування / Р. А. Абизов, Я. В. Шкоба, А. А. Пелешенко, С. А. Лакиза // Журн. практ. лікаря. – 2007. – № 2. – С. 5–10.

7. Богомільський М. Р. Острые синуситы у детей и их рациональная терапия / М. Р. Богомільський // Ринология. – 2002. – № 3. – С. 41–48.

8. Завалий М. А. Результаты комплексного лечения больных с обострением хронического гнойного синусита / М. А. Завалий, С. Б. Безшапочный // Журн. ушних, носовых и горловых хвороб. – 2010. – № 6. – С. 16–21.

9. Braun J. J. CT imaging of fungal and nonfungal caseous sinusitis. A report of 50 cases / J. J. Braun, P. Bourjat // J. Radiol. – 2000. – Vol. 81, № 3. – P. 227–231.

10. Mabry R. L. Allergic fungal sinusitis: the role of immunotherapy / R. L. Mabry, C. S. Mabry // Otolaryngol. Clin. North Am. – 2000. – Vol. 33, (Pt 2). – P. 433–440.

11. Коломийцев В. П. Роль симпатической иннервации в патогенезе синусита / В. П. Коломийцев // Съезд отолар. УССР. 6-й : тез. докл. – Львов. : Б. и., 1983. – С. 40–41.

12. Левицька С. А. Морфологічні аспекти верхньощелепної пазухи в плодів та новонароджених людини / С. А. Левицька : матер. наук. конф. "Актуальні питання морфогенезу", присв. шістдесятиріччю від дня народж. проф. В. М. Круцяка. – Чернівці, 1996. – С. 187–188.

13. Михнев В. А. Экспериментально-морфологическое изучение трофических нарушений в тканях, иннервируемых тройничным нервом: автореф. дис. На соискание научн. степени канд. мед. наук. – Киев, 1967. – 29 с.

14. Frasnelli J. Responsiveness of human nasal mucosa to trigeminal stimuli depends on the site of stimulation / J. Frasnelli, S. Heilmann, T. Hummel // Neurosci. Lett. – 2004. – Vol. 362, № 1. – P. 65–69.

15. Михнев В. А. Нейротрофические изменения слизистой оболочки придаточных пазух носа кроликов при экспериментальном нарушении симпатической иннервации / В. А. Михнев, В. П. Коломийцева, А. Ф. Федотов // Журн. ушных, носовых и горловых болізей. – 1972. – № 2. – С. 76–80.

16. Пат. на корисну модель 91222 Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання верхньощелепного синуситу / В. А. Михнев, Ю. М. Андрейчин / Заявник і патентовласник ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» МОЗ України. - заявл. 28.01.2014; опубл. 25.06.2014; Бюл. № 12.

17. Andreychyn Yu. M. Histological changes of Maxillary Sinus Wall at Chronic Purulent Sinusitis / Yu. M. Andreychyn // International Bulletin OtoRhinoLaryngology. – 2012. – № 4. – С. 8–11.

18. Огнева А. Г. Некоторые показатели иммунного статуса у больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом / А. Г. Огнева // Ринология. – 2002. – № 4. – С. 16–20.

19. Завалий М. А. Анализ клинических симптомов физико-химических показателей функции мукоцилиарной транспортной системы у больных острым гнойным синуситом / М. А. Завалий, С. Б. Безшапочный // Ринология. – 2010. – № 4. – С. 3–14.

Отримано 29.08.14

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОПЕРЕДНИКІВ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ЦИРОЗІ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОПЕРЕДНИКІВ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ЦИРОЗІ – На моделі  $CCl_4$ -індукованого експериментального цирозу досліджували вплив системи L-аргінін – оксид азоту на функціональний стан печінки. Встановлено, що повторне введення попередників синтезу оксиду азоту L-аргініну та препарату “Глутаргін” (L-аргініну L-глутамат) при експериментальному цирозі призводить до покращання функціонального стану печінки, зростання активності мітохондріальних ферментів, активізації метаболічних процесів в ураженому органі, що відбувається на фоні зростання вмісту eNOS, зменшення iNOS та зниження рівня IL-1 $\beta$ , IL-6 та TNF- $\alpha$ .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА ПРИ ЦИРРОЗЕ – На модели  $CCl_4$ -индуцированного экспериментального цирроза исследовали влияние системы L-аргинин – оксид азота на функциональное состояние печени. Установлено, что повторное введение предшественников синтеза оксида азота L-аргинина и препарата “Глутаргин” (L-аргинина L-глутамат) при экспериментальном циррозе приводит к улучшению функционального состояния печени, повышению активности митохондриальных ферментов, активизации метаболических процессов в пораженном органе, что происходит на фоне роста содержания eNOS, уменьшения iNOS и снижения уровня IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ .

EXPERIMENTAL STUDY OF HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF NITRIC OXIDE SYNTHESIS PRECURSOR IN THE CIRRHOTIC LIVER – In the model  $CCl_4$ -induced experimental cirrhosis the impact of L-arginine - nitric oxide on the functional state of the liver was investigated. Established that repeated administration precursor of nitric oxide and L-arginine and Glutargine (L-arginine L-glutamate) in experimental cirrhosis leads to improvement of the functional state of the liver, increased activity of mitochondrial enzymes, activation of metabolic processes in the affected organ, that is, given on the base of the growing content of eNOS, iNOS decreasing and reduction of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  concentration.

**Ключові слова:** оксид азоту, L-аргінін, глутаргін, печінка.

**Ключевые слова:** оксид азота, L-аргинин, глутаргин, печень.

**Key words:** nitric oxide, L-arginine, glutargine, liver.

**ВСТУП** Згідно з даними літератури, на диспансерному обліку в Україні перебуває понад 280 тис. хворих на хронічний гепатит різної етіології та більше 40 тис. пацієнтів із цирозом печінки (ЦП) [1]. Тому пошук нових та обґрунтування механізмів дії вже відомих лікарських засобів є надзвичайно актуальним [2].

Відомо, що у патогенезі цирозу печінки, а саме, порушень системної гемодинаміки та розвитку метаболічних порушень при даній патології, провідну роль відіграє оксид азоту (NO). Вчені Valance і Moncada (1991) висунули гіпотезу про те, що гіперпродукція NO при цирозі печінки пов'язана зі зростанням ендотоксемії, яка через систему цитокінів стимулює синтез оксиду азоту [3]. Результати інших дослідників засвідчили, що в умовах цирозу виникає зниження біодоступності NO та наростання явищ органної вазоконстрикції, що веде до розвитку портальної гіпертензії при даній патології [4, 5].

Враховуючи вищезазначене, з метою вивчення ролі системи оксиду азоту в патогенезі циротичного

ураження печінки ми провели дослідження впливу попередників синтезу NO функціональний стан та метаболічні процеси в ураженому органі при експериментальному цирозі, що викликаний тривалим введенням тетрахлорметану.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дослідження проведено на 24 білих щурах-самцях лінії Wistar масою 170–210 г. Маніпуляції з тваринами проводили відповідно до правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (м. Страсбург, 1985 р.). Експериментальне циротичне ураження печінки моделювали пероральним введенням  $CCl_4$  в дозі 2 г/кг 2 рази на тиждень впродовж 3 місяців [6]. В якості модуляторів NO використовували L-аргінін фірми “Sigma” (США) та L-аргініну L-глутамат L-A-L-Г (препарат “Глутаргін” фармацевтичної компанії “Здоров'я”). Досліджувані агенти вводили внутрішньочеревно повторно впродовж 7 днів у дозі 25 та 45 мг/кг маси тіла відповідно після завершення моделювання патологічного процесу.

У сироватці крові за допомогою стандартних наборів реактивів “Human” (Німеччина) визначали активність ферментів цитолізу та холестази (АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази (ЛФ)), вміст компонентів жовчі (холестерину, білірубину та жовчних кислот). У сироватці крові визначали вміст кінцевих продуктів метаболізму оксиду азоту:  $NO_2^-$  та  $NO_3^-$  [7, 8], вміст церулоплазміну [9], лактату, пірувату [10]. Активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) [11] і цитохромоксидази (ЦХО) [12]. Імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів USCN Life Science Inc. в сироватці та гепатоцитах визначали вміст ендотеліальної (eNOS) та індукцибельної (iNOS) NO-синтаз, концентрацію прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-6 та TNF- $\alpha$ . Для статистичної значимості різниці між середніми величинами у вибірках використовували непараметричний метод із застосування критерію Манна–Уїтні. Статистичну обробку результатів проведено у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України” в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA. Достовірними вважали відмінності при  $p \leq 0,05$  (95,5 %).

Робота є фрагментом планової науково-дослідної теми ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України” “Пошук способів корекції уражень внутрішніх органів медикаментозного та іншого ґенезу” (№ державної реєстрації 0110U003642).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Введення впродовж 7 днів піддослідним тваринам попередників синтезу оксиду азоту L-аргініну та L-A-L-Г при уже сформованому експериментальному цирозі печінки призводило до зниження активності маркерних ферментів цитолізу та холестази (табл. 1). Активність АлАТ зменшувалась на 36,6 та 61,7 %, АсАТ – на 40,3 та 50,0 %, ЛФ – на 8,7 та 7,1 % відповідно до

досліджуваних чинників та порівняно із показниками контролю, що вказує на зменшення інтенсивності переробки цитолітичних та холестатичних процесів у печінці при повторному застосуванні прекурсорів оксиду азоту на фоні цирозу печінки.

Результати наших досліджень узгоджуються з даними інших науковців, які встановили пригнічення процесів цитолізу при застосуванні аргінінвмісних препаратів у хворих із цирозом печінки [13, 14].

На це також опосередковано вказує зниження, за введення обох препаратів із групи прекурсорів оксиду азоту, концентрації таких компонентів жовчі в сироватці крові, як білірубін (на 21,7 та 19,6 %), холестерин (на 22,3 та 25,7 %) та жовчні кислоти (на 11,8 та 11,6 %) порівняно з аналогічними показниками у тварин зі змодельованим цирозом печінки. Причому, за введення L-аргініну вміст останніх вірогідно не відрізняється від показників контролю (табл. 2).

За введення L-аргініну та L-A-L-Г на фоні цирозу наростала концентрація стабільних метаболітів оксиду азоту – нітритів та нітратів. Так, вміст  $\text{NO}_2^-$  у сироватці крові зростає у 3,1 та 3,2 раза, а у печінці – на 33,8 та 35,8 %. Рівень  $\text{NO}_3^-$  зростає на 8,8 % тільки у печінці за введення L-A-L-Г (табл. 3).

Встановлено вірогідне підвищення вмісту eNOS в гепатоцитах за введення обох досліджуваних агентів на 45,2 та 57,4 %, а концентрація індукбельної форми ферменту знижувалася, порівняно з групою тварин без корекції, на 24,6 та 21,1 %, залишаючись вищою за показники контролю на 84,8 та 88,4 % відповідно. Таку ж закономірність ми спостерігали й у сироватці крові: рівень eNOS зростає за введення обох коригуючих чинників на 45,2 та 57,4 %, а iNOS – знижувався на 37,9 та 40,2 % порівняно з групою тварин зі змодельованим цирозом. Причому вміст ендотеліальної форми ферменту вірогідно не відрізнявся від показників контролю (табл. 4).

Зростання концентрації нітриту аніону, на нашу думку, зумовлено активацією ендотеліальної форми NO-синтази, вміст якої за введення прекурсорів оксиду азоту достовірно зростає в обох досліджуваних середовищах. Це в умовах цирозу може бути пояснено як усуненням роз'єднання eNOS при підвищенні концентрації субстрату, так і зниженням концентрації асиметричного диметиларгініну (ADMA), з яким аргінін конкурує за зв'язок із NO-синтазою [15, 16].

Як випливає із даних, представлених у таблиці 5, при застосуванні L-аргініну вміст прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-6 та TNF- $\alpha$  вірогідно зменшувався на

**Таблиця 1. Біохімічні показники сироватки крові за введення попередників синтезу оксиду азоту при цирозі печінки**

Показник	Група тварин			
	контроль	цироз	цироз +L-аргінін	цироз +L-A-L-Г
АлАТ, ммоль/(лхгод)	0,47±0,11	1,59±0,06*	1,10±0,09*#	1,01±0,07*#
АсАТ, ммоль/(лхгод)	1,63±0,16	4,80±0,17*	2,87±0,17*#	2,40±0,14*#
Лужна фосфатаза, ммоль/(лхгод)	2,37±0,08	3,16±0,05*	2,88±0,05*#	2,93±0,06*#

Примітка. У цій та інших таблицях статистично значуща достовірність відмінностей \* – відносно контролю; # – групи тварин із цирозом.

**Таблиця 2. Вміст компонентів жовчі у сироватці крові за введення попередників синтезу оксиду азоту при цирозі**

Показник	Група тварин			
	контроль	цироз	цироз + L-аргінін	цироз +L-A-L-Г
Білірубін, мкмоль/л	1,18±0,08	2,08±0,12*	1,63±0,10*#	1,67±0,07*#
Холестерол, ммоль/л	1,67±0,11	3,43±0,14*	2,67±0,16*#	2,55±0,20*#
Жовчні кислоти, мг %	230,42±5,35	290,21±3,85*	255,94±10,03	256,67±13,76

**Таблиця 3. Вміст нітрит- та нітрат-аніону за введення попередників синтезу оксиду азоту при цирозі печінки**

Серія досліджу	Показник			
	кров		печінка	
	$\text{NO}_2^-$ , мкмоль/л	$\text{NO}_3^-$ , мкмоль/л	$\text{NO}_2^-$ , мкмоль/кг	$\text{NO}_3^-$ , мкмоль/кг
Контроль	1,23±0,06	10,02±0,11	2,20±0,15	8,75±0,26
Цироз	3,68±0,13*	12,38±0,23*	1,65±0,07*	8,18±0,10
Цироз +L-аргінін	3,85±0,16*	12,57±0,16*	2,21±0,15#	8,51±0,11
Цироз +L-A-L-Г	3,94±0,15*	12,71±0,03*	2,24±0,04#	8,90±0,19#

**Таблиця 4. Вміст eNOS та iNOS у гепатоцитах та сироватці крові за введення попередників синтезу оксиду азоту при цирозі печінки**

Серія досліджу	Сироватка крові		Печінка	
	eNOS, од./мл	iNOS, нг/мл	eNOS, од./мл (1 мл – $1 \times 10^6$ клітин)	iNOS, нг/мл (1 мл – $1 \times 10^6$ клітин)
Контроль	2,24±0,14	15,73±0,79	7,95±0,60	2,35±0,28
Цироз	0,93±0,10*	64,47±5,10*	4,87±0,24*	5,76±0,20*
Цироз + L-аргінін	1,45±0,08*#	40,03±4,02*#	7,07±0,10#	4,34±0,13*#
Цироз + L-A-L-Г	1,61±0,12*#	38,57±1,37*#	7,66±0,37#	4,43±0,33*#

Таблиця 5. Вміст цитокинів у сироватці крові за введення попередників синтезу оксиду азоту при цирозі печінки

Серія досліджу	IL-1 $\beta$	IL-6	TNF- $\alpha$
	пг/мл		
Контроль	1,52 $\pm$ 0,41	5,25 $\pm$ 0,40	5,25 $\pm$ 0,40
Цироз	6,12 $\pm$ 0,27*	21,83 $\pm$ 2,15*	30,25 $\pm$ 1,15*
Цироз + L-аргінін	4,03 $\pm$ 0,32*#	10,63 $\pm$ 0,55*#	18,83 $\pm$ 0,88*#
Цироз +L-A-L-Г	4,13 $\pm$ 0,36*#	11,18 $\pm$ 1,09*#	17,23 $\pm$ 0,71*#

34,1; 51,5 та 37,7 %, порівняно з групою тварин без корекції, однак залишався вищими від контрольних значень в 2,7; 2,0 та 3,6 рази відповідно. За введення L-A-L-Г зменшувався на 32,7; 51,5 та 43,0 %, порівняно з ураженням, та був вищими за контрольні показники в 2,7; 2,1 та 3,3 рази (табл. 5).

Активність мітохондріальних ферментів СДГ та ЦХО зростала на 6,8 і 9,7 % та 7,2 і 7,2 % відповідно, що вказує на покращення процесів ендogenous дихання у гепатоцитах на фоні зростання вмісту субстрату для синтезу NO (табл. 6).

Позитивний вплив попередників синтезу оксиду азоту на функціональний стан мітохондрій в умовах цирозу, про що свідчать результати наших досліджень,

може бути зумовлений покращенням кровообігу та оксигенації ураженого органа. S. Kakumitsu та співавт. (1999) відмітили покращання стану хворих із цирозом після інфузії L-аргініну та зафіксували при цьому, на фоні підвищення синтезу оксиду азоту, підсилення печінкового кровотоку, зменшення синусоїдального опору в печінці [17].

Концентрація молочної кислоти за введення L-аргініну та глутаргіну знижувалася на 9,2 та 13,2 %, а пірвіноградної наростала на 66,3 та 70,8 % відповідно, що призвело до зниження, порівняно з групою тварин з ураженням, співвідношення лактат/піруват на 46,2 та 49,7 % за введення обох досліджуваних середників (табл. 6).

Таблиця 6. Показники системи мітохондріального транспорту електронів та вуглеводневого обміну в печінці за введення попередників синтезу оксиду азоту при цирозі

Серія досліджу	Показники мітохондріальної активності		Показники анаеробного обміну вуглеводнів		
	СДГ, ммоль/(кг $\times$ хв)	ЦХО, ммоль/(кг $\times$ хв)	лактат, ммоль/кг	піруват, ммоль/кг	лактат / піруват
Контроль	8,80 $\pm$ 0,13	9,38 $\pm$ 0,19	5,09 $\pm$ 0,09	1,31 $\pm$ 0,04	3,89 $\pm$ 0,10
Цироз	6,67 $\pm$ 0,10*	6,67 $\pm$ 0,14*	6,32 $\pm$ 0,13*	0,63 $\pm$ 0,03*	10,19 $\pm$ 0,75*
Цироз + L-аргінін	7,14 $\pm$ 0,08*#	7,15 $\pm$ 0,1*#1	5,74 $\pm$ 0,10*#	1,05 $\pm$ 0,02*#	5,48 $\pm$ 0,05*#
Цироз +L-A-L-Г	7,33 $\pm$ 0,10*#	7,15 $\pm$ 0,07*#	5,48 $\pm$ 0,12*#	1,08 $\pm$ 0,04*#	5,13 $\pm$ 0,24*#

Позитивний ефект застосування попередників оксиду азоту на стан печінки, підтверджений нами в цій та попередніх роботах експериментально, узгоджується з ефективним клінічним застосування препаратів цієї групи у комплексному лікуванні цирозу печінки [17–19].

**ВИСНОВКИ** Попередники синтезу оксиду азоту L-аргінін та L-аргініну L-глутамат при їх повторному введенні на фоні сформованого цирозу печінки сприяють пригніченню процесів цитолізу та холестаза, покращанню процесів мітохондріального дихання та зменшенню проявів метаболічного ацидозу, зниженню експресії iNOS та зростанню eNOS в печінці та крові, зменшенню рівня прозапальних цитокинів.

**Перспективи подальших розробок** Встановлення ролі системи оксиду азоту в механізмах розвитку уражень печінки обґрунтовує необхідність подальшого пошуку та вивчення сполук – попередників синтезу оксиду азоту, як ефективних гепатопротекторних засобів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ткач С. М. Ефективність і безпека гепатопротекторів з точки зору доказательної медицини / С. М. Ткач // Здоровье Украины. – 2009. – № 6/1. – С. 7–10.
2. Матвеев А. В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам групп лекарств для печени / А. В. Матвеев // ИТ "Ариал". – Симферополь, 2013 – 386 с.
3. Vallance P. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? / P. Vallance, S. Moncada // Lancet – 1991. – Vol. 337. – P. 776–778.

4. Корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на цироз печінки / В. І. Русин, Є. С. Сірчак, О. І. Петричко [та ін.] // Укр. журн. хірургії. – 2011. – № 2 (11). – С. 9–13.

5. Hepatic and splanchnic nitric oxide activity in patients with cirrhosis / A. I. Sarela, F. M. Mihaimeed, J. J. Batten [et al.] // Gut. – 1999. – Vol. 44. – P. 749–753.

6. Systemic histopathology of rats with CCl4-induced hepatic cirrhosis / K. Doi, S. Kurabe, N. Shimazu, M. Inagaki // Laboratory Animals. – 1991. – Vol. 25. – P. 21–25.

7. Кіселик І. О. Особливості визначення нітратів та нітритів в периферичній крові у хворих на вірусні гепатити та при синдромі жовтяниці іншої етіології / І. О. Кіселик, М. Д. Луцки, Л. Ю. Шевченко // Лабораторна діагностика. – 2001. – № 3. – С. 43–45.

8. Analysis of nitrate, nitrite and [<sup>15</sup>N] nitrate in biological fluids / L. C. Green, A. W. Davie, J. Glogowski [et al.] // Analyt. Biochem. – 1982. – Vol. 126, № 1. – P. 131–138.

9. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1982. – 311 с.

10. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / под ред. М. И. Прохоровой. – Л., 1982. – 272 с.

11. Ещенко Н. Д. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы / Н. Д. Ещенко, Г. Г. Вольский // Методы биохимических исследований. – Л. : Изд-во Ленинградского университета, 1982. – С. 207–212.

12. Современные методы в биохимии / под ред. акад. АМН СССР В. Н. Ореховича – М. : Медицина, 1977. – 390 с.

13. Вплив глутаргіну на гіпербілірубінемію, цитоліз та енцефалопатію у хворих на декомпенсований цироз печінки / Е. Й. Архій, Є. С. Сірчак, Н. І. Брич [та ін.] // Наук. вісник Ужгород. ун-ту, серія – медицина. – 2003. – Вип. 21. – С. 58–60.



14. Корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на цироз печінки / В. І. Русин, Є. С. Сірчак, О. І. Петричко [та ін.] // Укр. журн. хірургії. – 2011. – № 2 (11). – С. 9–13.

15. Role of vascular nitric oxide in experimental liver cirrhosis / N. M. Atucha, F. J. A. Nadal, D. Iyu [et al.] // Current Vasc. Pharmacology. – 2005. – Vol. 3. – P. 81–85.

16. The puzzle of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in portal hypertension: the missing piece? / J. Leiper, M. Nandi, B. Torondel [et al.] // Hepatology. – 2007. – Vol. 46, № 3. – P. 943–946.

17. Effects of L-arginine on the systemic, mesenteric, and hepatic circulation in patients with cirrhosis / S. Kakumitsu, H. Shijo, M. Yokoyama [et al.] // Hepatology. – 1998. – Feb. 27 (2). – P. 377–382.

18. Бабак О. Я. Застосування нового вітчизняного препарату глутаргіну в гастроентерології / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – Т. 12, № 2. – С. 85–89.

19. Олещук О. М. Модуляція системи оксиду азоту при експериментальному цирозі / О. М. Олещук, К. А. Посохова, Н. Є. Лісничук [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип.1 (91). – С.152–155.

Отримано 08.08.14

**ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ АЛЬВЕОЛЯРНОЇ ЛУНКИ ЗА УМОВИ РОЗВИТКУ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОСТЕКСТРАКЦІЙНОГО АЛЬВЕОЛІТУ В ТВАРИН ТА ЇХ КОРЕКЦІЇ  
ТІОТРИАЗОЛІНОМ**

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ АЛЬВЕОЛЯРНОЇ ЛУНКИ ЗА УМОВИ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОСТЕКСТРАКЦІЙНОГО АЛЬВЕОЛІТУ В ТВАРИН ТА ЇХ КОРЕКЦІЇ ТІОТРИАЗОЛІНОМ – Запалення тканин лунки видаленого зуба тварини в період його розвитку (на 5-ту добу) проявлялося паретичним розширенням судин з фібриноїдним некрозом та агрегацією в них еритроцитів, клітинною інфільтрацією, мукоїдним та фібриноїдним набуханням сполучної тканини позасудинного простору. Грануляційний шар формувався із капілярних петель, оточених полінуклеарами, епітеліоїдними клітинами, лімфоцитами, макрофагами з вакуолізованою та дрібнозернистою цитоплазмою, що сприяло утворенню абсцесів та мікроабсцесів. У кісткових структурах розвивалася клітинна інфільтрація та гіпергідратація аморфної речовини. У період затихання запального процесу (на 15-ту добу) послаблювалася гіперемія навколишніх тканин, зменшувалася кількість гранулоцитів у судинах та тканинах, зникав набряк та мікроабсцеси, але зберігалися незначні прояви розладів кровообігу. При застосуванні тіотриазоліну в період формування постекстракційного альвеоліту послаблювалися деструктивні зміни судинних стінок та сполучної тканини, обмежувалася макро- та мікрофагальна інфільтрація, прискорювалося дозрівання грануляційної тканини, що сприяло перебігу запального процесу з менш вираженими морфологічними проявами.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ ЛУНКИ ПРИ РАЗВИТИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОСТЭКСТРАКЦИОННОГО АЛЬВЕОЛИТА В ЖИВОТНЫХ И ИХ КОРРЕКЦИИ ТИОТРИАЗОЛИНОМ – Воспаление тканей лунки вырванного зуба животного в период его разгара (5 сутки) проявлялось паретическим расширением сосудов с фибриноидным некрозом и агрегацией в них эритроцитов, клеточной инфильтрацией, мукоидным и фибриноидным набуханием соединительной ткани внесосудистого пространства. Грануляционный слой формировался из капиллярных петель, окруженных полинуклеарами, эпителиоидными клетками, лимфоцитами, макрофагами с вакуолизированной и мелкозернистой цитоплазмой, что способствовало образованию абсцессов и микроабсцессов. В костных структурах развивалась клеточная инфильтрация и гипергидратация аморфного вещества. В период угасания воспалительного процесса (на 15 сутки) ослаблялась гиперемия окружающих тканей, уменьшалось количество гранулоцитов в сосудах и тканях, исчезали отек и микроабсцессы, но сохранялись незначительные проявления расстройств кровообращения. При применении тиотриазолина в период формирования постэкстракционного альвеолита ослаблялись деструктивные изменения сосудистых стенок и соединительной ткани, ограничивались макро- и микрофагальная инфильтрация, ускорилось созревание грануляционной ткани, что способствовало протеканию воспалительного процесса с менее выраженными морфологическими проявлениями.

PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES OF ALVEOLAR HOLES ON THE CONDITION OF EXPERIMENTAL POSTEXTRACTION ALVEOLITIS IN ANIMALS AND THEIR CORRECTION WITH THIOTRIAZOLINE – Inflammation of hole tissues of extracted tooth animal displayed (5-th day) with vessels parietic dilatation fibrinoid necrosis and aggregation of erythrocytes, cellular infiltration, mucoid and fibrinoid swelling of connective tissue extravascular space. Granulation layer was formed of capillary loops surrounded polinuclear, epithelioid cells, lymphocytes, macrophages from fine-

grained cytoplasm that promotes the formation of abscesses and microabscesses. In developing bone structure and cellular infiltration hyperhydration amorphous substance. During remission of inflammation (15-th day) was decreased hyperemia surrounding tissues, reduced the number of granulocytes in the blood vessels and tissues, and swelling disappear microabscesses but remain insignificant manifestations of circulatory disorders. When using thiotriazoline during the formation postextraction alveolitis weakened destructive changes of vascular walls and connective tissue was limited macro- and microphages infiltration, accelerated maturation of granulation tissue, which contributes to inflammation in the course of less severe morphological manifestations.

**Ключові слова:** постекстракційний альвеоліт, тіотриазолін.

**Ключевые слова:** постэкстракционный альвеолит, тиотриазолин.

**Key words:** postextraction alveolitis, thiotriazoline.

**ВСТУП** Постекстракційний альвеоліт – це запалення стінок і вмісту альвеоли лунки зуба в результаті її інфікування після його травматичного видалення [7–9]. Як правило, до екстракції зубів призводять ускладнені форми карієсу, травми, захворювання пародонта та ін. [2, 10]. Серед запальних процесів щелепно-лицевої ділянки постекстракційні альвеоліти зустрічаються у 20 % пацієнтів, яким була проведена екстракція зуба, але при видаленні кутніх зубів може сягати 50 %. Постекстракційні альвеоліти небезпечні рядом тяжких для організму ускладнень, до яких слід віднести лімфаденіти, флегмони, абсцеси, остеомієліт і навіть сепсис [1, 3, 10].

На думку багатьох дослідників, провідна роль при цьому належить, звичайно, патогенній інфекції, зокрема золотистому стафілококу, диплококу та стрептококу [5, 6]. Існуючі дані щодо структурно-функціональної перебудови навколишніх тканин альвеоли лунки в процесі розвитку запалення при видаленні зуба не повною мірою пояснюють закономірності розвитку деструктивних явищ при даній патології, а тому потребують додаткових досліджень патоморфологічних порушень на експериментальній моделі постекстракційного альвеоліту, встановлення їх патогенетичної профілактики та терапії.

Метою дослідження стало визначити особливості структурних змін компонентів альвеолярної лунки при експериментальному постекстракційному альвеоліті та їх корекції тіотриазоліном.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Експерименти проводили на білих безпородних клінічно здорових щурах масою 150–200 г в умовах віварію. Тварини перебували на стандартному раціоні, збалансованому за основними елементами харчування. Дослідження проводили із дотриманням загальних правил і положень Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних

принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001). Тварин поділили на 4 групи: перша – інтактні тварини (n=10), друга – тварини з експериментальним постекстракційним альвеолітом на 5 добу дослідження (n=6), третя – тварини з експериментальним постекстракційним альвеолітом на 15 добу дослідження (n=6), четверта – тварини з експериментальним постекстракційним альвеолітом, які отримували тіотриазолін шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій (100 мг/кг маси тварини) впродовж 5 діб (n=6). Експериментальний постекстракційний альвеоліт (ЕПА) у дослідних тварин викликали шляхом ін'єкції у лунці суміші мікроорганізмів, розведеної протеїном. Після декапітації тварини, забирали фрагменти тканин нижньої щелепи, прилегли до лунки видаленого зуба, промивали у фізіологічному розчині від крові й фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну. Матеріал заливали в парафінові блоки. На мікросомі виготовляли поперечні зрізи товщиною 5–6 мкм. Отримані препарати забарвлювали гематоксиліном і еозином [4].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Морфологічне дослідження зубної альвеоли дозволило виявити ряд тканинних та клітинних порушень. Зокрема, у період найбільш вираженого прояву запальної реакції (5-ту добу) після видалення зуба в тканинах зубної альвеоли паретично розширені судини з вираженою агрегацією формених клітин крові. Стінки судин середнього калібру були з ознаками фібриноідного некрозу. Разом з тим, у просвітах дрібних вен та венул спостерігалась значна кількість нейтрофілів, які

були фіксовані до ендотелію або інфільтрували стінку та формували навколосудинні скупчення. Вказана лейкоцитарна реакція була проявом міграції нейтрофілів у периваскулярний простір. Сполучна тканина навколо кістозних утворів була надмірно гідратованою, а колагенові пучки розпушені, фрагментовані. Спостерігалась вогнищева базofilія основної речовини, що було проявом мукоїдного та фібриноїдного набухання сполучної тканини. Пласт багат шарового плоского епітелію, що вкривав вогнище запалення, не мав суттєвих альтеративних змін (рис. 1).

Епітеліальні клітини зберігали комплексність та полярність. Внутрішній шар грануляції складався з численних капілярних петель, які були оточені полі-нуклеарами епітеліоїдними клітинами, скупченнями лімфоцитів, а частина епітеліоїдних клітин була трансформована у макрофаги великого розміру (рис. 2).

Цитоплазма їх була вакуолізована та дрібнозерниста, заповнена фагоцитованим матеріалом. Спостерігалось утворення абсцесів та мікроабсцесів. Щодо змін у кісткових структурах, то звертає увагу значна клітинна інфільтрація та гіпергідратація аморфної речовини.

Морфологічні дані, отримані на 15-ту добу дослідження, свідчили про затихання запального процесу. При цьому відзначалося послаблення гіперемійованості навколишніх тканин, у просвітах судин та навколишніх тканинах спостерігалась менша кількість гранулоцитів. Були відсутні гіпергідратація аморфної речовини та мікроабсцеси, але зменшилися незначні прояви розладів кровообігу (рис. 3, 4).

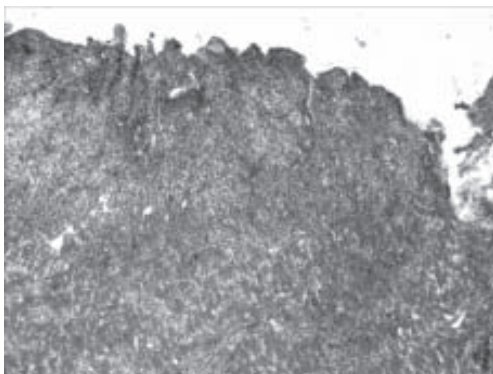


Рис. 1. Тканина стінок альвеолярної лунки тварини з ЕПА на 5-ту добу (м'які тканини). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$ .

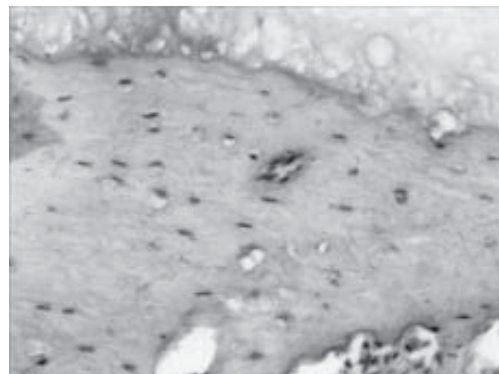


Рис. 2. Тканина стінок альвеолярної лунки тварини з ЕПА на 5-ту добу (кістка). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$ .



Рис. 3. Тканина стінок альвеолярної лунки тварини з ЕПА на 15-ту добу (м'які тканини). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 160$ .

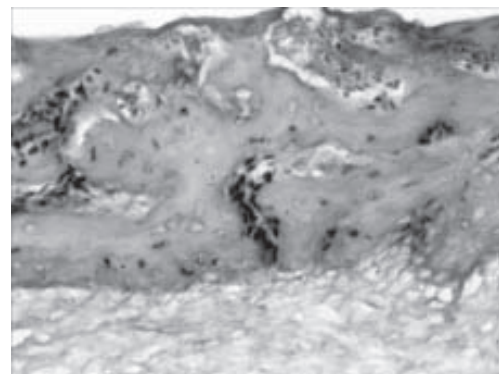


Рис. 4. Тканина стінок альвеолярної лунки тварини з ЕПА на 15-ту добу (кістка). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$ .

На підставі патоморфологічних змін патоморфологію тканин стінок зубної альвеоли та прилеглих до них тканин можна констатувати, що розвиток запалення досягає свого апогею на 5-ту добу, а на 15-ту добу відбувається зворотний його розвиток.

На наступному етапі морфологічного дослідження вивчалися гістологічні зміни в процесі розвитку експериментального постекстракційного альвеоліту при їх корекції тіотриазоліном. Гістологічне дослідження

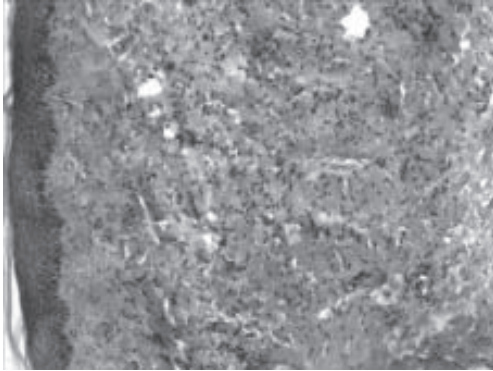


Рис. 5. Тканина стінок альвеолярної лунки тварини з ЕПА на 5-ту добу коригованого тіотриазоліном (м'які тканини). Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 100$ .

Таким чином, морфологічне дослідження експериментального постекстракційного альвеоліту в щурів з коригувальним використанням тіотриазоліну виявило низку морфологічних особливостей: альтеративні зміни судинних стінок та сполучної тканини були менш об'ємними, макро- та мікрофагальна інфільтрація була обмеженою, а дозрівання грануляційної тканини було прискореним, внаслідок чого розвиток та перебіг запального процесу були не настільки вираженими.

**ВИСНОВКИ** 1. Гострий період (5-та доба) запально-дистрофічного процесу в м'яких тканинах і кісткових структурах альвеоли видаленого зуба щура проявляється формуванням максимально виражених патоморфологічних порушень, які включають судинно-мікроциркуляторні, клітинні й проліферативні реакції.

2. Період затихання (15-та доба) запального процесу в лунці видаленого зуба характеризується зворотними змінами судинних, сполучнотканинних, клітинних порушень та зростанням проліферативно-регенеративних процесів.

3. Використання тіотриазоліну протягом періоду розвитку експериментального альвеоліту зменшує прояви альтеративних змін судинних стінок та сполучної тканини, обмежує макро- та мікрофагальну інфільтрації, прискорює дозрівання грануляційної тканини, що сприяє перебігу запального процесу з менш вираженими клінічними та морфологічними проявами.

дження за даних умов проводили тільки на 5-ту добу. При цьому запально-альтеративні зміни тканин майже не проявлялися – м'які та кісткові тканини за своєю структурою наблизилися до аналогічних тканин інтактної групи тварин. Подекуди відмічалася незначна інфільтрація поодинокими фагоцитами та гіпергідратація основної речовини. Краї періостальної пластинки не відрізнялися від тих, що були в нормі (рис. 5, 6).

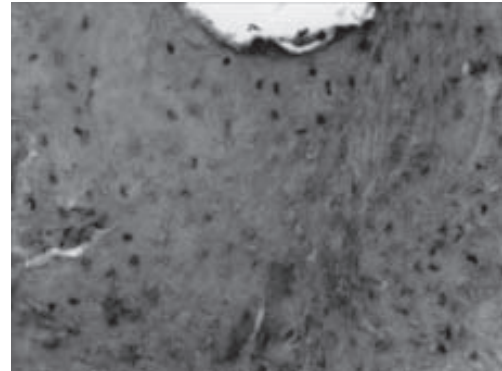


Рис. 6. Тканина стінок альвеолярної лунки тварини з ЕПА на 5-ту добу коригованого тіотриазоліном (кістка). Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 200$ .

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дмитриева А. А. Вірогідні причини, що сприяють виникненню альвеоліту у хворих на цукровий діабет 2 типу / А. А. Дмитриева // Вісник стоматології. – 2008. – № 1. – С. 118–119.
2. Комплексная профилактика деформаций альвеолярного отростка после удаления зубов / Н. Г. Коротких, Н. Н. Лесных, Н. И. Лесных [и др.] // Стоматология. – 2004. – Т. 83. – № 1. – С. 23–26.
3. Лікування постекстракційного альвеоліту щелеп / А. В. Нетлюх, І. М. Готь, Б. П. Микичак [та ін.] // Медицина транспорту України. – 2008. – № 4. – С. 78–79.
4. Нестеров Ю. В. Структурные особенности аэрогеоматического барьера легких в условиях острого гипо- и гипероксического стресса / Ю. В. Нестеров, Н. В. Турченко // Естественные науки. – 2010. – № 3. – С. 112–116.
5. Пат. 85846 Україна, МПК G 09 B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання постекстракційного альвеоліту у лабораторних тварин (щурів) / Демкович А. Є.; Бондаренко Ю. І. – № u201300588; заявл. 17.01.2013; опуб. 10.12.2013, Бюл. № 23.
6. Тимофеев А. А. Выраженность микробной сенсibilизации у больных с альвеолитами / А. А. Тимофеев, В. А. Грохотов // Современная стоматология. – 2006. – № 2. – С. 84–86.
7. Тимофеев А. А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. – 4-е изд., перераб. и доп. – 2004. – Киев : ООО "Червона Рута-Туре". – 1062 с.
8. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія / В. О. Маланчук, О. С. Воловар, І. Ю. Гарляускайте [та ін.] // К. : ЛОГОС. – 2011. – Т. 1. – 672 с.
9. Шурыгина О. В. Использование клеточной культуры аллогенных фибробластов в комплексном лечении альвеолита / О. В. Шурыгина, А. В. Шумский // Стоматолог (М). – 2006. – № 1. – С. 28–34.
10. Laraki M. Alveolitis: review of the literature / M. Laraki, S. Chbicheb, W. El Wady // Odontostomatol. Trop. – 2012. – Vol. 35, № 139. – P. 19–25.

Отримано 26.06.14



### МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОСТАТИ НА ТРИДЦЯТУ ДОБУ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ЗАГАЛЬНОЇ ГЛИБОКОЇ ГІПОТЕРМІЇ

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОСТАТИ НА ТРИДЦЯТУ ДОБУ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ЗАГАЛЬНОЇ ГЛИБОКОЇ ГІПОТЕРМІЇ – У роботі представлено результати комплексного дослідження морфофункціонального стану структурних компонентів (кровоносних судин, залозистого епітелію, сполучнотканинного каркаса) передміхурової залози на тридцять добу після дії холоду, яке проводилося в експерименті на 20 статевозрілих білих безпородних щурах-самцях. В усіх частках простати (вентральних, дорсальних, коагуляційних залозах) виявлено відновні процеси.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОСТАТЫ НА ТРИДЦАТЫЕ СУТКИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОБЩЕЙ ГЛУБОКОЙ ГИПОТЕРМИИ – В работе представлены результаты комплексного исследования морфофункционального состояния структурных компонентов (кровеносных сосудов, железистого эпителия, соединительнотканевого каркаса) предстательной железы на тридцатые сутки после воздействия холода, которое выполнено в эксперименте на 20 половозрелых белых беспородных крысах-самцах. Во всех долях простаты (вентральных, дорсальных, коагуляционных желез) выявлены возобновительные процессы.

MORPHOFUNCTIONAL PECULIARITIES OF PROSTATE GLAND ON THE THIRTIETH DAY AFTER THE INFLUENCE OF GENERAL DEEP HYPOTHERMIA – Our work presents the results of a comprehensive study of the morphofunctional condition of the structural components (blood vessels, glandular epithelium, and connective tissue framework) of the prostate gland on the thirtieth day after the action of cold factor, which was performed in the experiment on 20 mature white outbred male rats. In all lobes of the prostate gland (ventral, dorsal, coagulation glands) recovery processes were found.

**Ключові слова:** простата, статевозрілі щури, загальна глибока гіпотермія.

**Ключевые слова:** простата, половозрелые крысы, общая глубокая гипотермия.

**Key words:** prostate gland, mature rats, general deep hypothermia.

**ВСТУП** Будова простати складна, що визначає багатогранність як її функцій, так і різноманітність патологічних процесів [3]. На перший план у патогенезі її захворювань виходять структурні зміни, зумовлені порушенням гемомікроциркуляції і не останню роль у цьому відіграє холодний фактор [1]. За результатами досліджень впливу загальної глибокої гіпотермії на чотирнадцяту добу постгіпотермічного періоду в простаті було виявлено компенсаторно-приспосувальні ознаки [3], що й послугувало приводом для подальшого спостереження.

Метою роботи було встановити морфофункціональні особливості змін структурних компонентів простати на тридцять добу після дії холоду.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Для досягнення поставленої мети було використано 20 білих безпородних щурів-самців статевозрілого віку. Стан загальної глибокої гіпотермії досягався при зниженні ректальної температури до +12–13 °С у холодівій камері [1]. Всіх тварин утримували в нормальних умовах віварію на повноцінному харчуванні без обмежень у питній воді. Усі маніпуляції проведено з дотриманням вимог ети-

ки та гуманного поводження з тваринами. Евтаназія – шляхом передозування ефірного наркозу. Забір матеріалу – на тридцять добу після дії холоду. Застосовано тонку ін'єкцію кровоносних судин паризькою синьою, забарвлення гематоксином і еозином, фукселін-пікрофуксином, толуїдиновим синім, електронномікроскопічний та статистичні методи дослідження.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** При дослідженні просвітлених препаратів передміхурової залози, ін'єксованої паризькою синьою, встановлено, що ангіоархітектоніка її не відрізняється від контролю. Судинні стінки без випинів і деформацій. Морфометричні дані свідчать про наближення параметрів просвіту і товщини стінки кровоносних судин до контрольних. Дослідження гістоструктури інтраорганних кровоносних судин передміхурової залози показало чіткішу візуалізацію оболонок стінки артерій різного калібру. Так, видовжені ендотеліоцити артерій з яскраво забарвленими ядрами знаходяться на рівномірно звивистій внутрішній еластичній мембрані. Гладкі міоцити середньої оболонки розміщені спіралеподібно, є невелика кількість колагенових і еластичних волокон. Зовнішня еластична мембрана оточує судину по всьому периметру. Поряд з цим, в стінці деяких артерій, і особливо артеріол, ще утримуються морфологічні зміни: ендотеліоцити, ядра яких випинаються в просвіт, знаходяться на нерівномірно звивистій, деформованій внутрішній еластичній мембрані. Між її завитками знаходяться гладкі міоцити середньої оболонки із слабковізуалізованими ядрами. Зовнішня еластична мембрана контурується слабо. Веноулярна стінка має нечітко виражену триоболонковість. Ядра ендотеліоцитів внутрішньої оболонки розміщені по всьому периметру просвіту судин. Середня оболонка представлена гладкими міоцитами без особливостей. Пухка сполучна тканина оточує вени ззовні. Гістоструктура стінки вен відповідає нормі. На електронномікроскопічному рівні більшість судин ГМЦР має нормальну будову. Ядра ендотеліоцитів артеріол, прекапілярів, капілярів, посткапілярів, венул овальної форми із рівномірно розміщеним хроматином. На каналцях і цистернах гранулярної ендоплазматичної сітки розміщені численні рибосоми. Останні зустрічаються також і у вільному стані. З мішечків і пухирців складається апарат Гольджі. Мітохондрії овальної форми, з поперечно розміщеними кристами. В цитоплазмі наявні мікропіноцитозні пухирці. Чітко візуалізується суцільна базальна мембрана. У стінці артеріол, прекапілярів прослідковуються фрагменти внутрішньої еластичної мембрани. Ядра гладких міоцитів середньої оболонки овальної форми, хроматин розміщений рівномірно. Набір внутрішньоклітинних органел без особливостей. Елементи пухкої сполучної тканини формують адвентційну оболонку. В її дублікатурі розміщені відростки перичитів. Але, все-таки, ще зустрічаються судини із звуженим просвітом

через випинання ядромісткої зони ендотеліоцитів. Ядра з інвагінаціями, маргінальною конденсацією гранул хроматину. Гранулярна ендоплазматична сітка з деформованими канальцями і невеликою кількістю рибосом. Апарат Гольджі представлений великими пухирцями. Мітохондрії з матриксом слабкої електронної щільності й поодинокими кристами. Базальна мембрана звивиста. У гладких міоцитах середньої оболонки артерій, пре-, посткапілярів та венул ядра деформовані, з інвагінаціями нуклеолеми. Апарат Гольджі складається з розширених цистерн і пухирців. Канальці та цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки теж розширені, з фіксованими рибосомами. В саркоплазмі є і вільно розміщені рибосоми, а також полісомальні розетки. Міофіламенти згруповані вздовж внутрішньої сарколеми міоцитів. Ззовні знаходиться адвентиційна оболонка.

При аналізі гістологічних препаратів, зафарбованих толюїдиновим синім, встановлено, що на тридцять добу постгіпотермічного періоду мастоцити, як і в нормі, локалізовані за ходом кровоносних судин, навколо залоз простати, а також вільно розміщені в сполучнотканинних прошарках. У популяції мастоцитів переважають темні клітини, зустрічаються поодинокі і дуже темні; кількість світлих, і особливо дуже світлих, невелика. Це свідчить про зниження дегрануляції, порівняно з попереднім терміном, але, стосовно контролю, секреторна активність ще залишається підвищеною. Підтвердженням цього є індекс дегрануляції, який у вентральних, дорсальних частках і коагуляційних залозах становить 0,19; 0,21; 0,22 відповідно, що в 1,8 раза перевищує показники норми. При ультраструктурному дослідженні мастоцитів спостерігаються явища дегрануляції, зокрема в тих, що близько розміщені до судинної стінки та залоз простати. Разом з тим, наявні мастоцити з великим ядром, нуклеоплазма якого гомогенна. В цитоплазмі у великій кількості знаходяться різнокаліберні поліморфні гранули. Поодинокі зустрічаються невеликі електроннощільні мітохондрії. Апарат Гольджі представлений великою кількістю цистерн і пухирців. Гранулярна ендоплазматична сітка розвинена слабо. Плазмалема утворює багато виростів.

Кінцеві секреторні відділи, у просвіті яких знаходиться гомогенний секрет, та проточки простати характеризуються вираженою складчастістю стінок за рахунок випинання базальної мембрани із розташованими на ній клітинами залозистого епітелію. Ці клітини розміщені одношарово, поряд з цим, є ділянки і псевдобагатошаровості. Клітини залозистого епітелію, як і за нормальних умов, мають базально розміщені базофільні ядра та еозинофільну цитоплазму. Однак, на відміну від норми, в залозах простати на тридцять добу ще залишаються ділянки оголеної базальної мембрани, позбавленої клітин залозистого епітелію. Висота клітин, порівняно з попереднім терміном, більша, однак контрольних значень не досягла, про що свідчать дані морфометричного дослідження. Так, висота клітин залозистого епітелію у вентральних, дорсальних частках та коагуляційних залозах становить  $(15,83 \pm 0,76)$  мкм;  $(15,78 \pm 0,77)$  мкм ( $p < 0,05$ );  $(15,12 \pm 0,73)$  мкм ( $p < 0,05$ ) відповідно, що в 1,2 раза менше, ніж в нормі. Залози простати знаходяться в

оточенні розвиненої м'язово-еластичної стромы. Ультраструктурне дослідження теж свідчить про нормалізацію структурної організації більшості клітин залозистого епітелію. Базально розміщене ядро овальної форми. Нуклеолема має зовнішню та внутрішню мембрани. Хроматин дрібнозернистий, дифузно заповнює нуклеоплазму. Поблизу ядра знаходиться добре розвинена ендоплазматична сітка з дрібними канальцями і цистернами. Є велика кількість рибосом та полісом. Апарат Гольджі представлений групою дрібних пухирців. Мітохондрії овальної форми, із чітко впорядкованими і контурованими кристами. В цитоплазмі є велика кількість гранул, секреторних вакуоль. На люменальній поверхні знаходяться численні мікрворсинки. Базальна мембрана добре візуалізується. У ядрах базальних клітин хроматин розміщений по периферії компактно. Добре розвинена гранулярна ендоплазматична сітка із фіксованими на її мембранах рибосомами. Велика кількість рибосом розміщена вільно, деякі з них формують полісоми. Мітохондрії великі, матрикс їх електроннощільний, чітко контуруються кристи. Апарат Гольджі складається з невеликої кількості пухирців. В цитоплазмі базальних клітин зустрічаються також і секреторні гранули.

Такі ж результати отримали у своїх роботах й інші дослідники, які вивчали зміни кровоносних судин різних органів у пізні терміни постгіпотермічного періоду [1]. Відомо, що функціональні потреби органів і тканин є стимулом регенерації [4]. Тому, поряд із патологічними, відбуваються і пристосувальні перетворення у ланках ГМЦР, які забезпечують нормалізацію тканинної гемодинаміки, адже інтенсивність метаболізму в органі залежить від стану його мікросудин, які беруть участь у обміні кисню, поживних речовин та видаленні продуктів обміну [5]. Так відбувається координація життєдіяльності всіх клітинних і неклітинних елементів у органах [2]. На цьому етапі експерименту спостерігається зменшення дегрануляції мастоцитів, хоча її індекс ще перевищує показники норми. За даних умов це явище ми розцінюємо як позитивне, оскільки відомо, що мастоцити беруть активну участь у репаративних процесах [4]. Покращення кровопостачання посприяло нормалізації структурної організації більшості клітин залозистого епітелію, про що свідчать ультраструктурні дані. Однак за результатами морфометрії, висота клітин залозистого епітелію у вентральних, дорсальних частках та коагуляційних залозах, порівняно з контролем, ще в 1,2 раза менша.

**ВИСНОВКИ** На тридцять добу постгіпотермічного періоду спостерігається відновлення ангіоархітектоніки передміхурової залози щура. Дослідження гісто- та ультраструктури стінок судин свідчить про компенсаторно-пристосувальні процеси в їх складових елементах. Індекс дегрануляції ще в 1,7–1,8 раза перевищує контрольні дані. У більшості клітин залозистого епітелію відбувається нормалізація їх субмікроскопічної будови, що сприяє відновленню секреторної активності.

**Перспективи подальших досліджень** Враховуючи тенденції розвитку морфофункціональних змін у структурах простати в динаміці, перспективним є пошук шляхів профілактики та лікування, що важливо в практичній урології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Загальна глибока гіпотермія : монографія / Б. В. Шутка, О. В. Саган, О. Г. Попадинець [та ін.]. – Івано-Франківськ, 2006. – 300 с.
2. Модульная организация микроциркуляторного русла и ее гистофизиологическое значение / В. И. Козлов, К. Т. Зайцев, О. А. Гурова, Ф. Б. Литвин // Морфология. – 2000. – Т.117, № 3. – С. 59.
3. Попадинець О. Г. Світлооптичні та ультраструктурні зміни кровоносної системи і гемомікроциркуляторного русла передміхурової залози в пізні терміни після впливу загальної глибокої гіпотермії // Український медичний альманах. – 2003. – Т. 6, № 3. – С. 127–129.
4. Струков А. И. Воспаление / А. И. Струков, В. С. Пучков, Я. Я. Кауфман // Общая патология человека. – М. : Медицина, 1990. – С. 3–74.
5. Ярыгин Н. Е. Морфологическая классификация сосудистых изменений системы микрогемодикуляции / Н. Е. Ярыгин, Т. Н. Николаева, А. В. Кораблев // Архив патологии. – 1993. – № 4. – С. 43–47.

Отримано 06.08.14

### МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ З РІЗНИМИ ТИПАМИ КРОВОПОСТАЧАННЯ ПІД ВПЛИВОМ ХЛОРИДУ АЛЮМІНІЮ

МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ З РІЗНИМИ ТИПАМИ КРОВОПОСТАЧАННЯ ПІД ВПЛИВОМ ХЛОРИДУ АЛЮМІНІЮ – В умовах тривалого токсичного ураження міокарда хлоридом алюмінію морфометрично досліджені особливості ремоделювання артерій дрібного калібру шлуночків серця свиней в'єтнамської породи. Виявлено, що при змодельованій патології потовщується стінка артерій, звужується їхній просвіт, зменшується пропускна здатність цих судин та погіршується кровопостачання міокарда. В ендотеліоцитах артерій порушуються ядерно-цитоплазматичні відношення, зростає відносний об'єм уражених ендотеліоцитів, що призводить до їхньої дисфункції. Виявлені процеси домінують у лівому шлуночку при лівовінцевому типі кровопостачання міокарда.

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ АРТЕРИЙ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ХЛОРИДА АЛЮМИНИЯ – В условиях длительного токсического поражения миокарда хлоридом алюминия морфометрически исследованы особенности ремоделирования артерий мелкого калибра желудочков сердца свиней вьетнамской породы. Выявлено, что при смоделированной патологии утолщается стенка артерий, сужается их просвет, уменьшается пропускная способность этих сосудов и ухудшается кровоснабжение миокарда. В эндотелиоцитах артерий нарушаются ядерно-цитоплазматические отношения, растет относительный объем пораженных эндотелиоцитов, что приводит к их дисфункции. Обнаруженные процессы доминируют в левом желудочке при ливовинцевом типе кровоснабжения миокарда.

MORPHOMETRIC ASSESSMENT OF REMODELLING PECULIARITIES OF HEART VENTRICLES ARTERIES WITH DIFFERENT TYPES OF BLOOD SUPPLY INDUCED WITH ALUMINIUM CHLORIDE – The peculiarities of structural rearrangement of medium and small-calibre arteries of the left and right ventricles were estimated under the influence of prolonged effect of aluminium chloride on the organism by complex of morphometric methods. It was established that at the modeled pathology the arterial wall becomes thicker, lumen gets narrow, that decreases their permeability capacity and worsens myocardium blood supply. Spatial characteristics of cytoplasm and endotheliocytes nucleus also change, nucleocytoplasmic ratio in vessels violates.

**Ключові слова:** хлорид алюмінію, шлуночки серця, артерії, ремоделювання.

**Ключевые слова:** хлорид алюминия, желудочки сердца, артерии, ремоделирования.

**Key words:** aluminium chloride, ventricles of the heart, arteries, remodeling.

**ВСТУП** В останні роки спостерігається зростання техногенного навантаження на довкілля, збільшення в ньому різних хімічних речовин, які нерідко призводять до екологічно залежних патологій [3, 6]. Бурхливий розвиток кардіології зумовлює необхідність об'єктивного, детального з'ясування морфогенезу серцевого м'яза в різних фізіологічних та патологічних умовах [2, 4]. Варто вказати, що небезпечним є техногенне забруднення довкілля металами, які характеризуються високою біологічною активністю і до яких

відноситься алюміній. Останній серед різних хімічних речовин викликає особливу стурбованість. У медико-біологічній літературі є публікації, присвячені змінам у серцево-судинній системі організму, що був експонований алюмінієм. Разом з тим, закономірності структурних змін артеріального русла міокарда при дії на організм різних металів досліджені недостатньо [3, 6].

Метою роботи, виходячи з наведеного, стало морфометричне вивчення особливостей ремоделювання артерій шлуночків серця з різними типами кровопостачання під впливом хлориду алюмінію.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Морфологічними та морфометричними методами досліджено артерії шлуночків серця 55 статевозрілих свиней-самців в'єтнамської породи, яких поділили на 6 груп. Перша група включала 9 сердець (16,4 %) інтактних тварин з переважно правовінцевим типом кровопостачання [10], друга – 7 досліджуваних органів вказаних свиней з лівовінцевим типом кровопостачання (12,7 %), третя – 8 сердець (14,5 %) свиней із рівномірним типом розподілу вінцевих артерій [10], четверта – 10 вказаних органів експериментальних тварин (18,2 %) з переважно правовінцевим типом кровопостачання, яким вводили хлорид алюмінію, п'ята – 9 сердець (16,4 %) свиней з домінуючим лівовінцевим типом кровопостачання та інтоксикацією хлоридом алюмінію, шоста – 12 сердець (21,8 %) дослідних тварин з рівномірним розподілом вінцевих артерій і отруєнням хлоридом алюмінію. Свиням четвертої, п'ятої та шостої груп вводили внутрішньочеревно хлорид алюмінію в дозі 100 мг/кг упродовж 4-х тижнів. Евтаназію тварин здійснювали кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу. Всі маніпуляції та евтаназію свиней проводили з дотриманням основних принципів роботи з дослідними тваринами відповідно до положення Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), а також закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження” (від 21.02.2006) [5]. Вирізані шматочки із шлуночків серця фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну і після відповідного проведення через спирти зростаючої концентрації, поміщали в парафін. Мікротомні зрізи фарбували гематоксилином і еозином, за ван-Гізона, Маллорі, Вейгертом, толудіновим синім. Морфометрично вивчали артерії дрібного калібру (зовнішній діаметр 26–50 мкм) шлуночків серця [11]. Ці судини в патологічних умовах найбільш виражено пошкоджуються. При цьому вимірювали зовнішній (ДЗ) та внутрішній (ДВ) діаметри вказаних судин, товщину медії (ТМ), індекс Вогенворта – ІВ (відношення площі стінки судини до її просвіту). Визначали також висоту ендотеліоцитів (ВЕ), діаметр їхніх ядер (ДЯ) та ядерно-цитоплазматичні відношення (ЯЦВ), відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів (ВОУЕ) [1, 3]. Кількісні величини обробляли статистично. Різницю



між порівнювальними морфометричними параметрами визначали за критерієм Манна–Уїтні [8].

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

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Отримані морфометричні параметри показані у таблицях 1, 2. Аналізом даних таблиці 1 виявлено, що деякі з них між собою достовірно відрізнялися. Так, ДВ артерій дрібного калібру лівого шлуночка у серці з переважно лівовінцевим типом кровопостачання виявився більшим на 6,5 % порівняно з аналогічним параметром першої групи спостережень (серця з переважно правовінцевим типом кровопостачання). Досліджуваний показник у третій групі спостережень (серця з рівномірним типом кровопостачання) статистично достовірно перевищував такий же параметр першої групи тварин на 5,0 %. Варто зазначити, що у наведених групах спостережень (друга і третя) ІВ дос-

ліджуваних судин лівого шлуночка статистично достовірно відрізнявся від аналогічного показника першої групи тварин.

Необхідно вказати, що досліджуваний морфометричний параметр першої групи перевищував аналогічний другої групи спостережень на 25,4 %, а 3-ї – на 20,5 %. ІВ артерій дрібного калібру правого шлуночка найменшим виявився в першій групі спостережень, а найбільшим у непошкоджених серцях з переважно правовінцевим типом кровопостачання.

Більший просвіт досліджуваної судини і менша величина ІВ вказують на її домінуючу пропускну здатність [12]. Відомо, що у серцях з переважно лівовінцевим типом кровопостачання переважають масометричні параметри лівого шлуночка, порівняно з іншими частинами серця, а при правовінцевому – правого шлуночка. Звідси випливає, що повноцінне кровопостачання більшої маси міокарда забезпечують артерії з більшою пропускну здатністю, що

**Таблиця 1. Морфометрична характеристика артерій дрібного калібру шлуночків неураженого серця дослідних тварин (M±m)**

Показник	Група спостереження		
	перша	друга	третя
ДЗЛШ, мкм	35,96±0,05	36,20±0,06	36,10±0,06
ДВЛШ, мкм	23,40±0,02	24,96±0,03*	24,62±0,03
ТМЛШ, мкм	6,36±0,08	6,25±0,09	6,30±0,09
ІВЛШ, %	235,0±0,6	210,3±0,8*	214,7±0,5*
ВЕЛШ, мкм	6,12±0,05	6,08±0,12*	6,10±0,07
ДЯЛШ, мкм	2,94±0,04	2,90±0,04	2,92±0,03
ЯЦВЛШ	0,230±0,003	0,227±0,002	0,230±0,004
ВОУЕЛШ, %	2,18±0,03	2,24±0,02	2,30±0,03
ДЗПШ, мкм	35,70±0,6	35,90±0,5	35,86±0,4
ДВПШ, мкм	23,70±0,2	23,30±0,2	23,50±0,12
ТМПШ, мкм	6,40±0,01	6,56±0,09	6,55±0,08
ІВПШ, %	228,10±0,3	237,8±0,9	232,80±1,2
ВЕПШ, мкм	6,08±0,05	6,12±0,06	6,10±0,06
ДЯПШ, мкм	2,90±0,02	2,93±0,03	2,92±0,04
ЯЦВПШ	0,228±0,003	0,230±0,003	0,230±0,002
ВОУЕПШ, %	2,20±0,02	2,22±0,03	2,20±0,03

Примітка. ЛШ – лівий шлуночок, ПШ – правий шлуночок. Зірочкою позначені величини, що статистично достовірно відрізняються від показників першої групи.

**Таблиця 2. Морфометрична характеристика артерій дрібного калібру шлуночків серця при дії на організм хлориду алюмінію (M±m)**

Показник	Група спостереження		
	четверта	п'ята	шоста
ДЗЛШ, мкм	38,70±0,4*	37,90±0,5*	36,90±0,5
ДВЛШ, мкм	18,90±0,2*	19,40±0,3*	20,50±0,2*
ТМЛШ, мкм	8,40±0,09*	8,70±0,03*	8,10±0,015*
ІВЛШ, %	419,30±0,61*	381,60±1,03*	324,10±0,50*
ВЕЛШ, мкм	6,60±0,05*	6,90±0,12*	6,60±0,07*
ДЯЕЛШ, мкм	2,98±0,04	3,01±0,03	3,05±0,05
ЯЦВЛШ	0,204±0,003*	0,219±0,002*	0,214±0,003*
ВОУЕЛШ, %	23,90±0,15*	33,60±0,18*	21,50±0,15*
ДЗПШ, мкм	36,60±0,05	36,80±0,25*	36,70±0,06
ДВПШ, мкм	19,60±0,02*	18,80±0,02*	19,90±0,04*
ТМПШ, мкм	8,26±0,01*	8,52±0,09*	7,90±0,08*
ІВПШ, %	347,5±0,3*	407,30±0,9*	345,4±1,4*
ВЕПШ, мкм	6,60±0,07*	7,04±0,09*	6,60±0,06*
ДЯПШ, мкм	2,82±0,03	2,97±0,05	2,88±0,04
ЯЦВПШ	0,183±0,003*	0,179±0,003*	0,190±0,003*
ВОУЕПШ, %	21,8±0,15*	25,6±0,22*	17,6±0,16*

Примітка. \* – p<0,05 між показниками першої – четвертої; другої – п'ятої; третьої – шостої груп.

підтверджувалося отриманими морфометричними параметрами.

При дії на організм свиней хлориду алюмінію досліджувані показники суттєво змінювалися. При цьому збільшувався ДЗ вказаних судин. Так, у четвертій групі спостережень ДЗ артерій дрібного калібру лівого шлуночка достовірно зріс на 7,6 %, порівняно з таким же показником першої групи спостережень. У п'ятій та шостій групах тварин вказаний параметр відповідно перевищував такі показники другої та третьої груп на 4,7 та 2,2 %. ДВ артерій дрібного калібру лівого шлуночка при цьому змінювався у більшій мірі порівняно із ДЗ цих судин. Так, у четвертій групі спостережень вказаний параметр зменшився на 19,4 %, а у п'ятій та шостій відповідно на 22,3 і 16,7 %. ТМ артерій дрібного калібру лівого шлуночка у даних експериментальних умовах виявилася збільшеною. У четвертій групі спостережень даний морфометричний параметр достовірно збільшився на 32 %, у п'ятій – на 39,4 %, а у шостій – на 28,6 %, а ІВ у даних групах відповідно зріс на 1,78; 1,81 і 1,5 рази. Наведене свідчить, що при дії на організм дослідних тварин хлориду алюмінію виникає потовщення стінки артерій, звуження їх просвіту, виражене зростання ІВ, що вказує на зниження пропускної здатності судин, і призводить до погіршення кровопостачання органа [3, 11].

У даних експериментальних умовах зростала ВЕ, в них порушувалися ЯЦВ, збільшувалися відносні об'єми пошкоджених ендотеліоцитів. Так, у четвертій групі спостережень ВЕ статистично достовірно зросла на 7,8 %, у другій – на 13,5 %, у третій – на 8,2 %, а ВОУЕ – відповідно у 10,9; 15 та 9,8 рази.

Суттєво зміненими виявилися також ЯЦВ у ендотеліоцитах досліджуваних артеріях лівого шлуночка. Так, у четвертій групі спостережень ЯЦВ статистично достовірно зменшилися на 11,3 %, у п'ятій групі – на 16,2, а в шостій – на 6,9 %. Наведене вказувало на виражене порушення клітинного структурного гомеостазу [1].

При змодельованій патології аналогічної структурної перебудови зазнавали також артерії дрібного калібру правого шлуночка. При цьому ДЗ досліджуваних судин змінювався незначно. ДВ цих судин у серцях з правовінцевим типом кровопостачання достовірно зменшився на 17,3 %, з лівовінцевим типом – на 19,3 %, з рівномірним – на 15,3 %. Товщина медії при цьому відповідно зросла – на 29,1; 29,9 і 20,6 %, а ІВ – у 1,55; 1,71; 1,48 рази.

ВЕ артерій дрібного калібру правого шлуночка у даних експериментальних умовах збільшувалася. Вказаний морфометричний параметр при цьому в першій групі спостережень виявився статистично достовірно більшим на 8,5 %, порівняно з аналогічним контрольним показником, у другій групі – на 15,0 %, у третій – на 8,2 %. ДЯ у вказаних групах спостережень суттєво не змінювалися порівняно із аналогічними контрольними параметрами. ЯЦВ в ендотеліоцитах досліджуваних судин під впливом хлориду алюмінію виявилися статистично достовірно зменшеними. При цьому в першій групі спостережень вказаний параметр знизився на 19,7 %, у другій групі – на 22,2 %, в третій – на 17,4 %. Достовірно в даних умовах експерименту збільшувався у всіх групах спостережень

ВОУЕ досліджуваних судин правого шлуночка. При цьому в серцях з правовінцевим типом кровопостачання вказаний морфометричний параметр зріс у 9,9 рази, з лівовінцевим – у 11,5, з рівномірним – у 8 разів.

Отримані результати свідчать, що введення дослідним тваринам хлориду алюмінію призводить до вираженого ремоделювання артерій дрібного калібру лівого та правого шлуночків серця. Потовщення стінки артерій, виражене зменшення їх просвіту, істотне зростання ІВ свідчили про суттєве зменшення пропускної здатності цих судин та погіршення кровопостачання шлуночків серця [3, 11]. Варто зазначити, що у найбільшій мірі зміненими досліджувані морфометричні параметри виявилися у лівому шлуночку та в серцях з переважно лівовінцевим типом кровопостачання, а найменш вираженими вони були у серцях з рівномірним типом кровопостачання.

Гістологічно в частинах серця тварин, яким вводили хлорид алюмінію, спостерігалися виражені судинні розлади, дистрофічні, некробіотичні зміни кардіоміоцитів, ендотеліоцитів, стромальних структур, осередки клітинної інфільтрації та кардіосклерозу. В досліджуваних судинах відмічалася проліферація ендотеліальних клітин, їх набряк, просякання базальної мембрани плазмовими білками, а також дистрофічно й некробіотично змінені та десквамовані ендотеліоцити. В стінці деяких артерій дрібного калібру лівого й правого шлуночків серця спостерігалися вогнища фібриноідного набухання та некрозу, що вказувало на виражене їхнє пошкодження.

Виявлена велика кількість пошкоджених ендотеліоцитів негативно впливає на структуру судинної стінки. Відомо, що ендотелій синтезує ряд біологічно активних речовин, які відіграють важливу роль у стабілізації тонуусу судин, інтегрують рефлекторні, гуморальні та місцеві фактори. Ендотеліоцити синтезують речовини, що безпосередньо впливають на гладкі м'язи судин, викликаючи або вазодилатацію (оксид азоту, простагліцин) або вазоконстрикцію (простогландин  $H_2$ , ендотелін-1). В нормальних фізіологічних умовах ці фактори перебувають у стані динамічної рівноваги. При патологічних процесах дана рівновага порушується частіше в бік домінування вазоконстрикторних факторів [9]. Головним гуморальним чинником, що відіграє провідну роль у регуляції тонуусу судин, є оксид азоту (NO). Останній також впливає на ремоделювання судинної стінки. Пошкодження значної кількості ендотеліоцитів може призводити до їх дисфункції, блокади NO-синтази, зниження синтезу NO й активації процесів його деградації. Ці явища супроводжуються спазмом та звуженням просвіту артерій, що підтримує та посилює гіпоксію, набряк, дистрофічні та некробіотичні зміни в тканинах та клітинах [1, 10, 11].

На основі отриманих результатів проведених досліджень та літературних даних можна зробити висновок, що токсичне ураження міокарда хлоридом алюмінію призводить до вираженої структурної перебудови артерій серцевого м'яза, яка характеризується потовщенням їхньої стінки, звуженням просвіту, зміною структури, пошкодженням та дисфункцією ендотеліоцитів, гіпоксією. Структурні зміни при цьому переважають у дрібних артеріях міокарда лівого шлуночка

та в серцях з домінуючим лівовінцевим розподілом вінцевих артерій, погіршуючи його кровопостачання з наступним розвитком істотних патологічних змін у ньому.

**ВИСНОВКИ** Тривала дія на організм хлориду алюмінію призводить до вираженої структурної перебудови дрібних артерій міокарда, яка характеризується потовщенням стінки судин, звуженням їхнього просвіту та ураженням ендотеліоцитів, супроводжуючись істотним погіршенням кровопостачання серцевого м'яза, гіпоксією. Домінують вказані структурні зміни у лівому шлуночку серця з переважно лівовінцевим типом кровопостачання. Детальне, усестороннє вивчення цих явищ представляє перспективну проблему, з метою їхнього врахування при діагностиці, корекції та профілактиці токсичних уражень міокарда.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
2. Антипов В. Н. Кровоснабжение проводящей системы при сложных врожденных пороках сердца / В. Н. Антипов, Г. С. Кирьякулов // Таврический медико-биологический вестник. – 2008. – Т. 11, № 11. – С. 59–61.
3. Гнатюк М. С. Дія хлориду кадмію на віковій особливості ремоделювання артерій міокарда / М. С. Гнатюк, В. А. Кондратюк, С. О. Коноваленко // Гігієна населених місць. – Київ, 2009. – Вип. 54. – С. 99–103.
4. Есипова И. К. Метод срочной дифференцированной диагностики различных форм гипертензии малого круга кровообращения у секционного стола / И. К. Есипова, В. И. Алексеевич, Ю. С. Пурдяев // Суд. Мед. экспертиза. – 2003. – № 4. – С. 27–30.
5. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
6. Зербино Д. Д. Системная теория этиологии и развития самых распространенных заболеваний сосудов / Д. Д. Зербино // Серце і судини. – 2011. – № 2 (34). – С. 6–11.
7. Калінкіна І. В. Ремоделювання артерій при серцево-судинних захворюваннях / І. В. Калінкіна, О. К. Кошановна, Е. В. Кетінг // Серце і судини. – 2004. – № 4 (8). – С. 87–91.
8. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excell / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 410 с.
9. Середюк В. Н. Оцінка ендотеліальної дисфункції та вазорегуляції у хворих на хронічне легеневе серце залежно від стадії серцевої недостатності / В. Н. Середюк // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – № 1 (39). – С. 142–143.
10. Соколов В. В. Сосуды сердца / В. В. Соколов. – Ростов-на-Дону : Б. И., 2003. – 230 с.
11. Шорманов С. В. Гистологические и ультраструктурные изменения сосудов печени при экспериментальном стенозе легочного ствола на стадии декомпенсации / С. В. Шорманов, С. В. Куликов // Морфология. – 2010. – № 3. – С. 46–50.

Отримано 24.06.14

## ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ОПІКОВИХ РАНАХ ПРИ МІСЦЕВОМУ ЗАСТОСУВАННІ ГІДРОГЕЛЕВИХ РЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАСОБІВ ТА ГУБЧАСТИХ СОРБУЮЧИХ МАТЕРІАЛІВ

ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ОПІКОВИХ РАНАХ ПРИ МІСЦЕВОМУ ЗАСТОСУВАННІ ГІДРОГЕЛЕВИХ РЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАСОБІВ ТА ГУБЧАСТИХ СОРБУЮЧИХ МАТЕРІАЛІВ – В експерименті на безпородних статевозрілих білих щурах досліджено структурні зміни уражених термічним фактором шарів шкіри за умови проведення раннього хірургічного лікування з використанням гідрогелевих пов'язок з пінополіуретановими сорбентами, гідрогелевих монопокривів та традиційних пов'язок з антисептиками. Встановлено, що закриття опікових ран комбінованою композицією гідрогелевого субстрату та поліуретанової губки сприяє активному росту грануляційної тканини, послаблює запальну реакцію та забезпечує епітеліогенний ефект.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОЖОГОВЫХ РАНАХ ПРИ МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ГИДРОГЕЛЕВЫХ РЕГЕНЕРАТИВНЫХ СРЕДСТВ И ГУБЧАТЫХ СОРБИРУЮЩИХ МАТЕРИАЛОВ – В эксперименте на беспородных половозрелых белых крысах исследованы структурные изменения пораженных термическим фактором слоев кожи при условии проведения раннего хирургического лечения с использованием гидрогелевых повязок с пенополиуретановыми сорбентами, гидрогелевых монопокрытий и традиционных повязок с антисептиками. Установлено, что закрытие ожоговых ран комбинированной композицией гидрогелевого субстрата и полиуретановой губки способствует активному росту грануляционной ткани, ослабляет воспалительную реакцию и обеспечивает эпителиогенный эффект.

HISTOLOGICAL CHANGES IN EXPERIMENTAL BURN WOUNDS WHEN APPLIED TOPICALLY HYDROGEL REGENERATIVE FLOWS AND SPONGE SORBENT MATERIAL – In the experiment on mature white mongrel rats the structural changes affected the thermal layers of the skin factor under condition of early surgical treatment using a hydrogel dressing with polyurethane foam sorbents hydrogel mono coatings and traditional dressing with antiseptics were studied. It has been established that the closure of burn wounds combined hydrogel composition of the substrate and polyurethane foam promotes active growth of granulation tissue, reduces the inflammatory response and provides effect epithelialization

**Ключові слова:** опіки, гідрогелеві пов'язки, пінополіуретанові губчасті сорбенти.

**Ключевые слова:** ожоги, гидрогелевые повязки, пенополиуретановые губчатые сорбенты.

**Key words:** care, hydrogel dressings, polyurethane sponge sorbents.

**ВСТУП** Незважаючи на значний розвиток новітніх технологій, направлених на відновлення дефектів дерми в сучасній комбустіології, слід визнати, що універсального засобу для лікування опікових ран у різних стадіях ранового процесу, на сьогодні не існує [1]. Тому удосконалення методів місцевого медикаментозного лікування постраждалих від опіків є актуальним завданням відновної хірургії.

Одним із перспективних підходів до оптимізації лікування ран вважається забезпечення вологого середовища, що прискорює процеси репаративної регенерації. В таких умовах попереджаються надмірне висихання тканин і заглиблення некрозу, що важливо

з точки зору запобігання рубцевих деформацій і контрактур [2, 3]. У вологому середовищі покращується транспорт нутрієнтів, біологічно активних молекул, гормонів, факторів росту. У вологому середовищі прискорюється проліферація кератиноцитів і ендотеліоцитів [4]. У цілому, в умовах вологого середовища краще зберігається водний баланс глибоких структур, розташованих під епідермісом: власне шкіри, підшкірно-жирової клітковини, м'язової тканини, а також запобігається надлишкова перспірація [5–7].

Для забезпечення вологого середовища в процесі лікування ран у хворих із глибокими дефектами шкірних покривів знайшли широке використання засоби на гідрогелевій та гідроколідній основі [4, 5, 8]. Велику кількість наукових робіт присвячено оптимізації їх лікувальних якостей. Одним із напрямків підвищення лікувальної ефективності вказаних засобів є розпрацювання технологій та методик, спрямованих на підсилення їхньої сорбційної спроможності та покращення їх дренажних властивостей.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Експериментальне дослідження проведено на 192 безпородних статевозрілих білих щурах масою 250–300 г. Згідно з Європейською конвенцією про гуманне поводження з лабораторними тваринами опік наносили під загальним ефірним наркозом за методикою F. C. Regas, H. P. Ehrlich (1992) [9]. Методика виконання експериментальної травми передбачала контактний опік III–IV ступенів звільненої від шерсті шкіри спини. Опік наносили мідною пластиною, яку попередньо розігрівали в кип'яченій воді при температурі 97–100 °С. У подальшому щільно прикладали до шкірної поверхні піддослідної тварини протягом 20 с, при цьому площа опіку становила 10–15 % поверхні тіла.

Усіх піддослідних тварин поділили на 3 групи. До складу контрольної групи віднесено 8 здорових тварин. До складу першої групи віднесено 24 тварини з опіковою травмою лікування, яких включало проведення некретомії на 6 добу після травми; до другої групи віднесли 24 тварини, яким проводили ранне хірургічне лікування з використанням гідрогелевих монопов'язок; до третьої групи віднесли 24 тварини, яким проводили ранне хірургічне лікування з використанням сітчастих гідрогелевих пов'язок та поліуретанових адсорбентів.

Для вивчення морфофункціональних змін у проекції термічної травми проводили біопсію тканин під ефірним наркозом в терміни, що згідно з сучасними уявленнями [10], відповідають періодам опікової хвороби: 7, 14, 21 доби. Після проведення некретомії та закриття ран гідрогелевими та сорбуючими засобами звертали увагу на прозорість первинних пов'язок та наявність виділень під ними, щільність їх прилягання до рани, загальний об'єм гелевої субстанції. При зміні кольору та помутнінні гелевого субстрату пов'язки



замінювали на поверхні рани. Виражене просякнення ексудатом вторинних пов'язок також вказувало на потребу їх заміни на поверхні первинних пов'язок.

З метою проведення гістологічного дослідження тканин опікової рани, післяопераційних ран проводили забір біоптатів розміром 1x2 см товщиною 5 мм.

Морфологічні дослідження виконано на кафедрі гістології, ембріології та цитології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського".

Гістологічно вивчали особливості формування грануляційної тканини, її клітинні елементи, волокнисті структури та основну речовину міжклітинного простору, досліджували характер васкуляризації ран. Матеріал відбирали з опікової рани й обробляли його за загальноприйнятими методиками [11].

Депарафіновані зрізи біоптатів забарвлювали гематоксиліном та еозином, що включає використання основного барвника гематоксиліну, який забарвлює базofilні клітинні структури яскраво-синім кольором, і спиртового кислого барвника еозину, що забарвлює еозинofilні структури клітини червоно-рожевим кольором. Базofilні структури, як правило, це ті, які містять нуклеїнові кислоти (ДНК і РНК): клітинне ядро, рибосоми і РНК-збагачені ділянки цитоплазми. Еозинofilні структури містять внутрішньо- і позаклітинні білки.

У тварин першої групи після проведеної некретомії та гемостазу кровоточивих ділянок (на 6 добу після травми) рани закривали пов'язками з антисептиками на водній основі (хлоргексидин, декасан). Для лікування ран в піддослідних тварин другої групи застосовували напівпроникне гідрогелеве монопокриття "Aqua-Gel". Препарат є композицією натуральних і синтетичних полімерів (полівінілпіролідон, поліетиленгліколь) у воді.

Тактика лікування ран у піддослідних тварин третьої групи передбачала використання покриття "SanoSkin-Net" в якості первинної пов'язки та сорбуючого покриття "SanoSkin-Foam", що використовувалось як вторинна пов'язка. Перев'язувальний матеріал складається з води і акрилових сполук, отримані в результаті радикальної полімеризації гідрофільних мономерів (акрилової кислоти, полівінілпіролідону). Пов'язка складається з бавовняно-полістиролової сітки, на яку наносять прозорий гель, який може поглинути надлишок ексудату в 15 разів більше за власну масу. Пов'язку "SanoSkin-Foam" в якості вторинного покриття накладали на поверхню сітчастої гідрогелевої пов'язки. Сорбуюча губка, виконана з м'якої дрібнопористої поліуретанової піни і за рахунок ефекту вертикальної капілярності, забезпечує всмоктування та утримання надлишкових виділень з поверхні рани.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** В ході експерименту на 7 добу після нанесеної опікової травми при об'єктивному огляді ділянки ураження у тварин контрольної групи спостерігали тьмяну грануляційну тканину з ділянками паранекрозу набряком підлеглих тканин, вираженою ексудацією з ранової поверхні.

При гістологічному дослідженні виявлені залишкові некрози дерми. Наявність осередків молодого грануляційної тканини свідчить про початок фази реге-

нерації, при цьому грануляції відмежовані від ураженої дерми нейтрофільно-лімфоцитарним інфільтратом, що розповсюджується в її глибокі шари. Грануляційна тканина характеризується хаотично розташованими колагеновими волокнами та судинами переважно малого калібру (рис. 1).

У судинах мікроциркуляторного русла візуалізується стаз еритроцитів, що свідчить про порушення кровопостачання пошкодженої ділянки.

Загалом, на 7 добу після травми при проведенні традиційного хірургічного лікування в опікових ранах контрольної групи тварин відмічаються залишкові ділянки некротичної дерми з лейкоцитарною інфільтрацією, глибока деструкція сполучнотканинних елементів та виражена судинна реакція прилеглих шарів дерми.

У судинах мікроциркуляторного русла візуалізується стаз еритроцитів, що свідчить про порушення кровопостачання пошкодженої ділянки.

Хірургічне лікування із застосуванням гідрогелевої пов'язки проводили через 24 год після травми. Для закриття ран використовували лікувальну композицію, що містить натуральні й синтетичні полімери, такі як: полівінілпіролідон та пелітиленгліколь. Вказані засоби відносяться до сучасних гідрогелевих покриттів III покоління.

При мікроскопічному вивченні біоптатів центральної та периферичної ділянки рани спостерігається формування грануляційної тканини, яка має більш впорядковані волокна порівняно з тваринами попередньої групи. Суттєвою відмінністю є також зменшення вираження нейтрофільно-лімфоцитарного валіка та інфільтрації дерми, що свідчить про зниження запальних процесів у рані (рис. 2). Макрофагальна реакція є більш вираженою, про що свідчить як зростання кількості фагоцитуючих клітин, так і покращення їх внутрішньоклітинної організації.

Судинна реакція виражена меншою мірою, про що свідчить зниження периваскулярного та стромального набряку. Новоутворена грануляційна тканина сформована переважно паралельно-орієнтованими колагеновими волокнами, між якими візуалізуються веретеноподібної форми фібробласти з ознаками

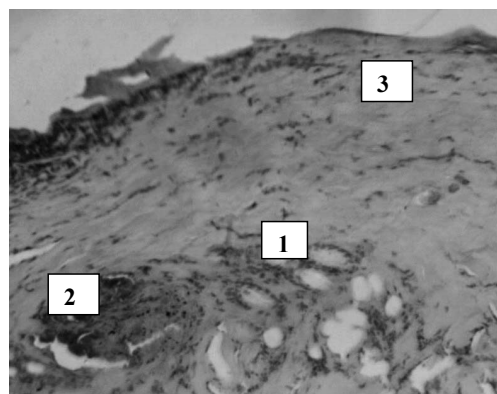


Рис. 1. Пошкоджена ділянка шкіри щура через 7 днів після травми при проведенні традиційного місцевого лікування. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 100:

- 1 – судини грануляційної тканини;
- 2 – нейтрофільно-лімфоцитарна інфільтрація;
- 3 – мікротромбоз.

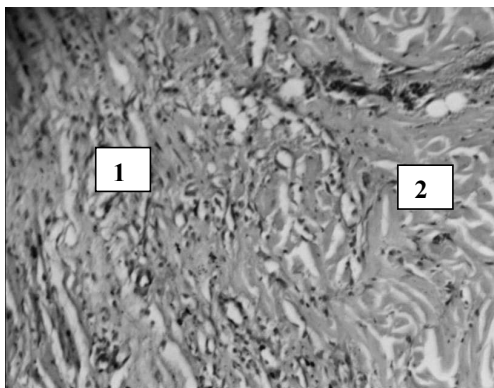


Рис. 2. Пошкоджена ділянка шкіри щура через 7 днів після травми при застосуванні гідрогелевого монопокриття. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 100:

- 1 – грануляційна тканина з лейкоцитарною інфільтрацією;
- 2 – набряк дерми.

секреторної активності. Окрім фіброblastів, у грануляційній тканині відзначається значна кількість ендотеліоцитів, які розташовані переважно навколо судин (рис. 3).

Таким чином, використання гідрогелевих ранових покриттів при лікуванні глибоких опіків призводить до зменшення запальної реакції та покращення морфології як новоутвореної грануляційної тканини, так і глибоких тканин пошкодженої шкіри.

У третій групі спостережуваних тварин на 7 добу експерименту було виявлено на гістологічних препаратах активне формування грануляційної тканини. Запальний інфільтрат проникає в прилеглі тканини, проте вираження інфільтрації є меншою порівняно з попередніми групами.

Макрофаги, що виявляються на поверхні рани, характеризуються звичайною будовою зі значною кількістю фагоцитованих гранул, майже не зустрічаються їх патологічні форми та клітини з незавершеним фагоцитозом.

Оптимізація макрофагальної активності призводить до значного зменшення кількості мікроорганізмів на поверхні рани, що підтверджує високу сорбуючу спроможність пов'язок і також може бути свідченням ефективності додаткового бар'єра між поверхнею рани та зовнішнім середовищем.

При гістологічному дослідженні шару дерми, що проявляє ознаки життєдіяльності під час проведення некретомії пошкоджених ділянок шкіри, виявлено інфільтрацію переважно лімфоцитарного характеру, вираження якої значно менше, ніж у попередніх експериментальних серіях тварин.

На 14 добу після нанесення опікової травми при проведенні традиційного лікування на поверхні гранулюючих ран виражена серозно-гнійна ексудація. Місцями грануляції в'ялі з блискучою поверхнею.

Зберігається виражений нейтрофільно-лейкоцитарний валік під залишковими некротичними ділянками. Лейкоцитарна інфільтрація розповсюджується в глибокі шари шкіри, які характеризуються збереженням стромального та периваскулярно набряку, відмічається незначне зменшення судинної реакції глибоких шарів шкіри, на фоні якої виявлено упо-

вільнення процесів регенерації. Залишається виражений периваскулярний набряк, хоча явища повнокров'я виражені меншою мірою (рис. 4).

Відмічається вихід формених елементів крові в міжклітинний простір. У судинах явища стазу еритроцитів, проте не спостерігається мікротромбозів судин мікроциркуляторного русла.

Пошкоджена ділянка шкіри вкрита грануляційною тканиною з розвинутою судиною сіткою. Колагенові волокна, які утворюють строму грануляцій, зростають в діаметрі, порівняно з попереднім терміном спостереження.

В крайових зонах рани на поверхні грануляцій відбувається утворення острівців епітелізації, джерелом якої є збережені тканини та придатки шкіри, проте площа епітелію є незначною. Уповільнення процесів епітелізації рани є наслідком високої запальної активності та порушення процесів кровопостачання регенерату.

Використання гідрогелевих монозасобів для закриття опікового дефекту призводить до оптимізації процесів регенерації шкіри (рис. 5).

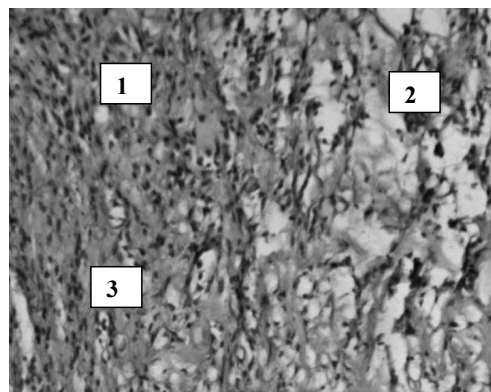


Рис. 3. Пошкоджена ділянка шкіри щура через 7 днів після травми при застосуванні сітчастої гідрогелевої пов'язки та сорбуючого поліуретанового покриття. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 100:

- 1 – грануляційна тканина з паралельно розташованими волокнами;
- 2 – стромальний набряк дерми;
- 3 – скупчення фіброblastоподібних клітин.

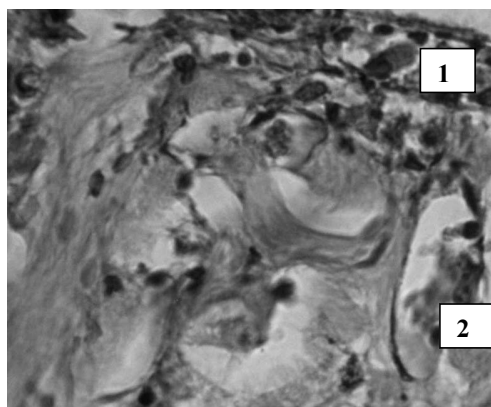


Рис. 4. Пошкоджена ділянка шкіри щура через 14 днів після травми при проведенні традиційного лікування. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 200:

- 1 – лейкоцитарна інфільтрація;
- 2 – фіброblast.

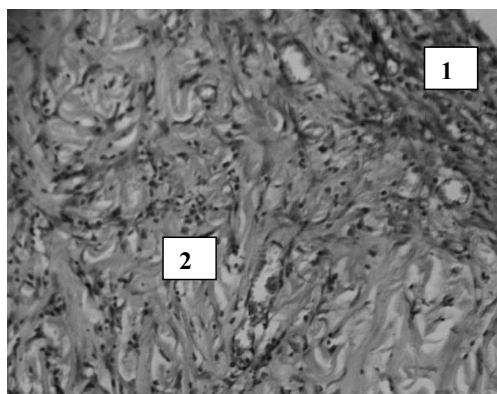


Рис. 5. Пошкоджена ділянка шкіри щура через 14 днів після травми при застосуванні гідрогелевих монозасобів. Забарвлення гематоксилином і еозином. x 100:

- 1 – зменшення лейкоцитарної інфільтрації грануляційної тканини;
- 2 – зменшення стромального набряку дерми.

Так, на 14 добу після травми гідропов'язки фіксовані на ранах, однак місцями спостерігаються ділянки їх вираженого помутніння в проекції осередків серозно-гнійних виділень.

Гістологічно на поверхні рани візуалізуються залишки некротичних тканин, які активно фагоцитуються макрофагами. Зазначені клітини розміщені по всій поверхні дефекту, заповнені фагоцитованим детритом. Вся поверхня рани вкрита грануляційною тканиною, яка відмежована запальним валиком, ширина якого значно менша як, порівняно з попереднім терміном спостереження, так і з тваринами, у яких не використовували специфічних методів лікування.

Новоутворена грануляційна тканина сформована переважно паралельно-орієнтованими колагеновими волокнами, товщина яких зростає порівняно з попереднім терміном спостереження. На поверхні грануляцій відбувається формування епітеліального шару, ріст якого відбувається від крайових зон до центру дефекту.

Епітеліоцити характеризуються проявами проліферативної активності, що є прогностично сприятливим чинником загоєння дефекту.

За умов застосування сітчастого гідрогелевого покриття та сорбуючої поліуретанової губки відбувається утворення оптимального мікросередовища на поверхні рани, що забезпечує прискорення регенерації опікової ділянки.

На 14 добу спостереження у тварин відбувається активний фагоцитоз залишків некротичних тканин під поверхню первинного покриття. Макрофаги характеризуються підвищеною фагоцитарною активністю, кількість патологічно змінених клітин з незавершеним фагоцитозом мінімальна. На поверхні дефекту майже не спостерігається мікробних клітин, що є наслідком активності фагоцитів, бактеріостатичної дії гідрогелевого субстрату та сорбуючої дії вторинної пов'язки.

Спостерігається трансформація нейтрофільно-лейкоцитарної інфільтрації в макрофагально-гістіоцитарну (рис. 6).

Інфільтративні процеси розповсюджуються в глибокі шари дерми, проте їх активність значно менша,

ніж у тварин попередніх груп. Загалом же, запальна інфільтрація дерми майже зникає, що свідчить про високу ефективність комбінованого застосування раних засобів.

Таким чином, застосування сітчастого гідрогелевого покриття в комбінації з сорбуючою поліуретановою губкою призводить до оптимізації мікрооточення поверхні рани, активізації васкулогенезу та епітелізації.

Через 21 добу після нанесення опіку в рані тварин, яких лікували традиційним методом, на поверхні ран грануляційна тканина тьмяно-рожевого кольору, з залишковими явищами серозно-гнійної ексудації. При мікроскопічному дослідженні зберігається виражена нейтрофільно-лейкоцитарна інфільтрація, що свідчить про збереження запальної реакції в рані.

Нейтрофільно-лейкоцитарна інфільтрація зберігається також в усіх шарах дерми, проте вона залишається більш вираженою лише в поверхневих ділянках. Незважаючи на пізній термін спостереження, в усіх шарах дерми зберігається стромальний набряк, відносна площа якого складає ( $11,54 \pm 0,38$ ) %, що перевищує показники експериментальних серій на 14 добу спостереження (рис. 7).

Грануляційна тканина вкриває всю поверхню рани тварин контрольної серії та утворена хаотично-орієн-

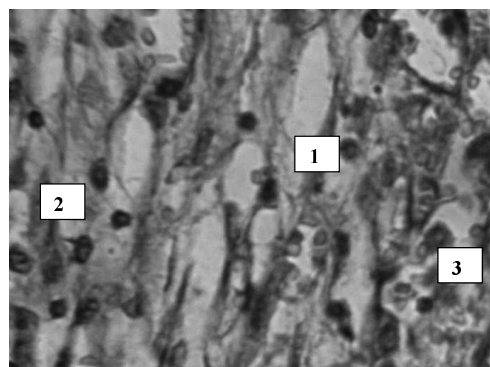


Рис. 6. Пошкоджена ділянка шкіри щура через 14 днів після травми при застосуванні сітчастої гідрогелевої пов'язки та сорбуючої поліуретанової губки. Забарвлення гематоксилином і еозином. x 300:

- 1 – судини грануляційної тканини;
- 2 – лімфоцити;
- 3 – фібробласт.

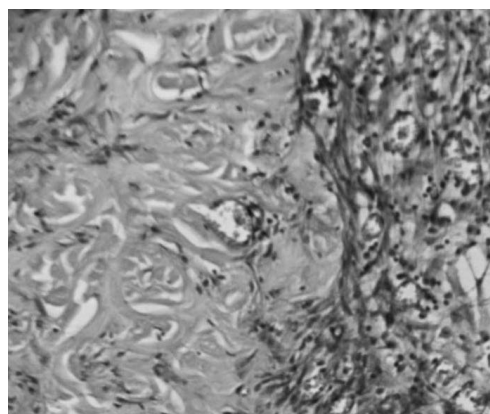


Рис. 7. Пошкоджена ділянка шкіри щура через 21 день після травми при проведенні традиційного лікування. Забарвлення гематоксилином і еозином. x 100.



тованими колагеновими волокнами, товщина яких перевищує показники тварин попереднього терміну спостереження. В даний термін спостереження відбувається визрівання грануляційної тканини, що супроводжується зменшенням кількості фібробластів.

Застосування для закриття дефекту гідрогелевої монопов'язки призводить до оптимізації репаративних процесів в опіковій рані. Після видалення ранового покриття на 21 добу спостерігається активна крайова епітелізація.

Загалом, вся поверхня рани вкрита грануляційною тканиною з паралельно розташованими колагеновими волокнами, які формують товсті фібрили. На поверхні волокон розташовані поодинокі фібробласти без виражених ознак секреторної активності, що свідчить про уповільнення формування сполучнотканинного матриксу та характеризує зрілість грануляційної тканини.

При використанні сітчастої гідрогелевої пов'язки та сорбуючого поліуретанового покриття для закриття опікової травми виявлено найбільш повну регенерацію рани. Через 21 день після термічної травми рановий дефект вистелений грануляціями рожевого кольору, що незначно кровоточить (рис. 8).

На поверхні дефекту та в глибоких шарах дерми клітинної інфільтрації не спостерігається. Поверхня рани виповнена зрілою грануляційною тканиною з колагеновими волокнами, які розташовані паралельно до поверхні шкіри. В середині тканини не спостерігається фібробластичної активності, що свідчить про завершення формування грануляцій.

**ВИСНОВКИ** В ході експерименту виявлено високу регенераторну спроможність гідрогелевої пов'язки з додатковим адсорбуючим шаром. На всіх термінах експериментального дослідження спостерігалась повна фіксація сітчастого гідропокриття на рановій поверхні без явищ відшарування та лізису. Перфорована структура первинної пов'язки та висока сорбуюча здатність поліуретанової губки забезпечує активний дренаж ексудату, а відтак створює оптимальні умови для місцево-лікувальної дії регенеративного субстрату, що, у свою чергу, проявляється зменшенням набряку підлеглих тканин, нормалізацією кровообігу та більш повноцінним відновленням структури ураженої дерми.

Таким чином, закриття опікових ран комбінованою композицією гідрогелевого покриття та поліуретанової губки сприяє активному росту грануляційної тканини, послаблює запальну реакцію та забезпечує епітеліогенний ефект.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Verified centers, nonverified centers, or other facilities: a national analysis of burn patient treatment location / D. Zonies, C. Mack,

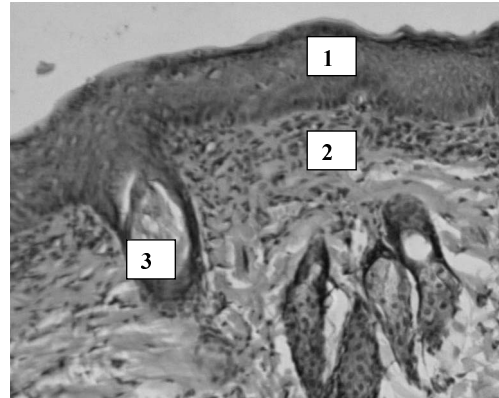


Рис. 8. Пошкоджена ділянка шкіри щура через 21 день після травми при застосуванні сітчастої гідрогелевої пов'язки та сорбуючого поліуретанового покриття. Забарвлення гематоксиліном і еозинном. x 100:

- 1 – сформований епітеліальний шар;
- 2 – грануляційна тканина;
- 3 – судина шкіри.

B. Kramer [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 299–305.

2. Use of gene-modified keratinocytes and fibroblasts to enhance regeneration in a full skin defect / J. A. Lohmeyer, F. Liu, S. Kruger [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. – 2011. – Vol.2, № 3. – P. 76–79.

3. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression / J. W. Shupp, T. J. Nasabzadeh, D. S. Rosenthal [et al.] // J. Burn. Care Res. – 2010. – Vol.31, № 6. – P. 849–873.

4. Lopes F. Hydrogen peroxide resolves neutrophilic inflammation in a model of antigen-induced arthritis in mice / F. Lopes, F. M. Coelho, V. V. Costa [et al.] // Arthritis Rheum. – 2011. – Vol.10, №2. – P. 169–172.

5. Opananon S. Clinical effectiveness of alginate silver dressing in outpatient management of partial-thickness burns / S. Opananon, P. Muangman, N. Namviriyachote // Int. Wound J. – 2010. – Vol.7, № 6. – P. 467–471.

6. Park J. B. Healing of extraction socket grafted with deproteinized bovine bone and acellular dermal matrix: histomorphometric evaluation / J. B. Park // Implant. Dent. – 2010. – Vol.19, № 4. – P. 307–313.

7. Поварихина О. А. Современные раневые покрытия в комбустиологии / О. А. Поварихина // Новое медицинское оборудование. – 2007. – № 3. – С. 31.

8. Dermal substitution with Matriderm in burns / H. Rysse, G. Germann, O. Kloeters [et al.] // Burns. – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 567.

9. Regas F. C. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model / F. C. Regas, H. P. Ehrlich // J. Trauma. – 1992. – Vol. 32, № 5. – P. 557–563.

10. Козинець Г. П. Опікова хвороба / Г. П. Козинець, О. Н. Коваленко, С. В. Слесаренко // Мистецтво лікування. – 2006. – № 12. – С. 9–15.

11. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники / Г. А. Меркулов. – Л. : Медицина. – 1969. – 423 с.

Отримано 04.08.11



## ОБМІН ДОСВІДОМ

УДК 615.2/3.035.:004(477)

©В. Є. Бліхар

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

**КОНЦЕПТУАЛЬНІ ЗАСАДИ СТВОРЕННЯ ІНФОРМАЦІЙНОЇ МОДЕЛІ МОНІТОРИНГУ ТА ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЯЛЬНОСТІ ФОРМУЛЯРНОЇ СИСТЕМИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ**

КОНЦЕПТУАЛЬНІ ЗАСАДИ СТВОРЕННЯ ІНФОРМАЦІЙНОЇ МОДЕЛІ МОНІТОРИНГУ ТА ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЯЛЬНОСТІ ФОРМУЛЯРНОЇ СИСТЕМИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ – Дієвість формулярної системи лікарських засобів, упровадженої в Україні, оцінюють за допомогою системи моніторингу визначених критеріїв та індикаторів, що надходять з різних рівнів системи охорони здоров'я: галузевого, регіонального, локального. Цей процес, безперечно, потребує розробки концептуальних засад та впровадження в діяльність системи охорони здоров'я сучасних інформаційно-комунікаційних технологій.

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ ИНФОРМАЦИОННОЙ МОДЕЛИ МОНИТОРИНГА И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УКРАИНЕ – Действенность формулярной системы лекарственных средств, введенной в Украине, оценивают с помощью системы мониторинга определенных критериев и индикаторов, которые поступают с разных уровней системы здравоохранения: отраслевого, регионального, локального. Этот процесс без сомнения, требует разработки концептуальных основ и введения в деятельность системы здравоохранения современных информационно-коммуникационных технологий.

CONCEPTUAL BASIS OF CREATING AN INFORMATION MODEL FOR MONITORING AND EVALUATING THE PERFORMANCE OF THE FORMULARY SYSTEM OF DRUGS IN UKRAINE – The effectiveness of the formulary of drugs that have been introduced in Ukraine, assessed through the monitoring system established criteria and indicators from several levels of health care: the sectoral, regional, local. This process, of course, requires the development of conceptual framework and the implementation in activity of the health care system of modern information and communication technologies.

**Ключові слова:** моніторинг формулярної системи, інформаційна підтримка формулярної системи, модель інформаційної системи моніторингу формулярної системи лікарських засобів.

**Ключевые слова:** мониторинг формулярной системы, информационная поддержка формулярной системы, модель информационной системы мониторинга формулярной системы лекарственных средств.

**Key words:** formulary system monitoring, information support formulary system, model of information system of monitoring of the formulary system of drugs.

**ВСТУП** В Україні з 2010 р. упроваджено моніторинг формулярної системи на основі структурованих блоків критеріїв та індикаторів – структури, процесу і результату (раціонального використання лікарських засобів) – на різних рівнях управління: галузевому, регіональному, локальному. Відповідним наказом МОЗ України визначено методологію розрахунку запропонованих індикаторів, обґрунтовано чотири етапи їх створення (організація збору даних, збір даних, аналіз та звітність, проведення дослідження) [1]. Однак об-

ґрунтування і розробка критеріїв ефективності процесу впровадження формулярної системи, індикаторів, за якими можна оцінити дієвість формулярної системи, потребують застосування принципово нових підходів до збору, передачі, збереження та обробки інформації щодо досягнення індикаторів.

Метою дослідження стала розробка концептуальних засад та впровадження в діяльність системи охорони здоров'я сучасних інформаційно-комунікаційних технологій (ІКТ).

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Матеріалами дослідження слугували наукові джерела та галузеві нормативно-правові документи за темою, що підлягали системному аналізу. Використано також методи моделювання і розробки комп'ютерної програми на основі хмарних технологій, графічний.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Процес впровадження має такі складові, як:

1. Удосконалення нормативної бази для впровадження моніторингу індикаторів дієвості формулярної системи на основі ІКТ.

2. Обґрунтування та розробка програмно-апаратного забезпечення. Створення програм, процедур і правил, що забезпечують збір, введення, обробку інформації. Побудова вертикалі передачі інформації від локального рівня ЗОЗ до галузевого ЦФК МОЗ України та її збереження.

3. Захист інформації – комплекс заходів, направлених на попередження несанкціонованого доступу та використання цієї інформації.

4. Постійне підвищення кваліфікації медичних працівників у сфері ІКТ – передбачає регулярне проведення тренінгів та семінарів з питань використання програмно-апаратного забезпечення.

5. Інтеграція в єдиний медичний інформаційний простір системи охорони здоров'я України.

Реалізація системи інформаційного забезпечення моніторингу формулярної системи передбачає розробку, впровадження та експлуатацію спеціалізованого програмного забезпечення. Пропонується використати потенціал сучасних хмарних сервісів, а також систем керування контентом та вільно розповсюджуваного програмного забезпечення з відкритим кодом. Зокрема, раціонально застосувати хмарні сервіси роботи з офісними додатками Google Apps (<http://www.google.com.ua/intl/en/about/products/>).

Користувачам доступні такі сервіси, як Документи, Диск, Календар, Форми, Сайти. Доступні кілька моделей застосування даного набору сервісів:

А. Повністю безкоштовний (персонально-орієнтований) з ручним керуванням кожним окремим сервісом додатка та обліковим записом користувача.

Б. Корпоративний з можливістю централізованого і напівавтоматичного керування сервісами та користувачами і можливістю синхронізації даних із власною ІТ-інфраструктурою організації (Google Apps for Business <http://www.google.com/enterprise/apps/business/>). Перелік продуктів, доступних за даною програмою, можна знайти за адресою (<http://www.google.com/enterprise/apps/business/products.html>). Вартість застосування даного сервісу комерційними організаціями наведено за адресою (<http://www.google.com/enterprise/apps/business/pricing.html>). Сценарій та рекомендації щодо впровадження цього варіанта сервісу показано за адресою (<http://deployment.googleapps.com/>). Дана модель надається на платній основі, однак має перевагу завдяки інтеграційним можливостям.

В. Існує також спеціальна пропозиція для урядових організацій (Google Apps for Government <http://www.google.com/enterprise/apps/government/#content>).

Перелік продуктів, доступних за даною програмою, можна знайти за адресою (<http://www.google.com/enterprise/apps/government/products.html>). Ця модель надається на безкоштовній основі, однак для отримання права її використовувати організація повинна відповідати певному переліку вимог. Даний вид сервісу надається лише після переговорів (віддалених) із представником Google.

В усіх випадках слід відзначити такі основні етапи формування програмної частини системи інформаційного забезпечення моніторингу формулярної системи з використанням хмарних сервісів Google Apps:

1. Формування групи розробки та адміністрування програмного забезпечення при ЦФК. На період запуску сервісів кількісний склад групи повинен формуватися з розрахунку 1 працівник на 2–3 області (8–10 чол. сумарно). В процесі супроводження та експлуатації даного сервісу необхідність у персоналі буде скорочуватися – до 1 працівника на 5–6 областей (5–6 чол. сумарно). Персонал групи повинен здійснювати такі основні кроки, як:

- реєстрація облікового запису ЦФК як організації в службі хмарних сервісів Google Apps, підтвердження доменних імен, підготовка інших технічних документів (у разі застосування корпоративної моделі);

- реєстрація облікових записів для персоналу ЦФК, КЕГ у рамках облікового запису організації чи в окремих службах Google (в разі використання безкоштовної моделі);

- формування базового набору форм для обробки інформації щодо показників галузевого (IC1-IC6, IP3) та регіонального рівнів (IC7-IC9), а також форм для приймання файлів статистичних звітів по локальних індикаторах моніторингу за допомогою сервісу Google Forms;

- реєстрація облікових записів адміністраторів (при безкоштовній моделі) в окремих службах Google чи груп користувачів у рамках корпоративного порталу – для кожного регіонального формулярного комітету;

- формування для кожного облікового запису регіонального формулярного комітету (ФК) окремого набору форм з метою збору інформації по індикаторах моніторингу IC10-IC14, IP1-IP6, IP1-IP2. Кожна форма зв'язується з результируючим документом Google Spreadsheet. У разі використання корпоративної моделі є можливість застосовувати єдиний набір форм з можливістю авто-

матичного відслідковування авторства при заповнюванні даних – за рахунок створення груп користувачів;

- проведення навчання призначеного адміністратора регіонального формулярного комітету (заповнення форм, створення облікових записів, здійснення розсилок) та надання йому прав доступу.

2. Формування групи підтримки та адміністрування програмного забезпечення при регіональних ФК. Кількісно при кожному регіональному ФК передбачаються 1–2 чол. штатних адміністраторів (для Києва, можливо, 3–4 чол.). Кожен адміністратор регіонального виконує такі завдання:

- збирає інформацію про облікові записи у службі Google, відповідальних працівників фармакотерапевтичних комісій ЗОЗ регіону (в разі застосування безкоштовної моделі);

- проводить навчання відповідальних працівників фармакотерапевтичних комісій ЗОЗ регіону щодо особливостей роботи з корпоративними службами Google – для заповнення електронних форм Google Forms (у разі використання корпоративної моделі);

- обробляє результируючий документ Google Spreadsheet з даними індикаторів моніторингу IC10-IC14, IP1-IP6, IP1-IP2. Готовий документ передається в ЦФК за допомогою окремої форми Google Forms;

- здійснює підготовку та ввід даних в он-лайн-форми Google Forms по індикаторах моніторингу регіонального рівня (IC7-IC9) тощо.

Перевагами використання корпоративної моделі роботи з хмарними сервісами Google Apps є: централізоване керування переліком організаційних одиниць – створення і модифікація облікових записів підрозділів, відділів у довільній кількості та з дотриманням необхідної ієрархії, облікових записів користувачів у межах організаційних одиниць з можливістю їх міграції (за необхідності); розділення прав доступу за ролями; можливість створення і поширення документів із зазначеними правами доступу для заданих користувачів та підрозділів (дана можливість буде особливо цінною при формуванні переліку та керуванні он-лайн-формами і табличними документами для регіональних ФК); користування адресною книгою з переліком зареєстрованих користувачів компанії при роботі з електронною поштою чи обміном документами); можливість створення корпоративного веб-сайту або цілісного веб-порталу вбудованими засобами Google Sites.

Вказаний функціонал можна реалізувати й у вигляді власної розробки. Однак це вимагатиме значних затрат. Зокрема, не менше 1 року роботи колективу кваліфікованих програмістів (не менше 3–5 чол.) з відповідною оплатою праці. Також виникає необхідність формування серверного центру для функціонування власного додатка із закупівлею відповідного обладнання. Однак навіть у цьому випадку неможливо досягнути рівня Google Apps ні за набором функціональних можливостей, ні за гнучкістю, ні за надійністю сервісу. Єдина перевага самостійної розробки (доволі сумнівна) – можливість створити ще один високоспеціалізований (але не універсальний) веб-додаток. Структуру інформаційної моделі (IC) моніторингу та оцінки ефективності діяльності формулярної системи в даній роботі буде показано у своєму концептуальному поданні. Даний етап украй необхідний для подальшої побудови

зовнішніх і внутрішніх зв'язків інформаційної моделі цієї ІС. Оскільки розгляд деталей структурно-функціональної організації системи – трохи інший рівень викладання, це вимагає додаткової деталізації та залучення опису програмних засобів розробки, що не передбачається на етапі побудови концептуальної моделі.

Інформаційну модель моніторингу та оцінки ефективності діяльності формулярної системи ми пропонуємо розглядати як багатовимірний інформаційний простір, що відповідає концепції побудови інтегрованого середовища складної ІС та рекомендаціям спеціалістів [2–4]. Дотримуючись цих концептуальних засад, вводимо п'ять основних інформаційних проєкцій, щодо яких потрібно побудувати опис ІС, а саме: "Топологія методів оцінки ефективності діяльності формулярної системи" (рис. 1), якої дотримується ІС, FSEMT-проєкцію (Formular System Evaluation Methods Topology); "Структура програмного забезпечення й ресурсів даних", які використовують у системі, SDS-проєкцію (Software and Data Structures); "Інформаційні профілі користувачів", які взаємодіють з ІС як безпосередньо в її структурі, так і за її межами (віддалені користувачі), UIP-проєкцію (User Information Profiles); "Опис нових індикаторів і методик", NIM-проєкцію (New Indicators and Methods); "Шлях впровадження нових індикаторів і методик" для вдосконалення ІС, NIMU; New Indicators and Methods Upgrade.

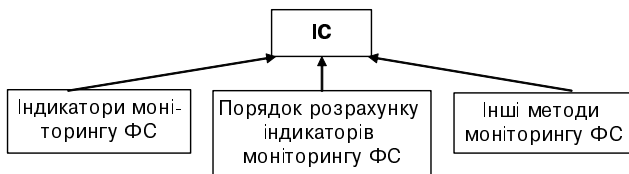


Рис. 1. Проєкція "Топологія методів оцінки ефективності діяльності формулярної системи" ІС моніторингу та оцінки ефективності діяльності формулярної системи.

Обґрунтування інформаційної моделі моніторингу та оцінки ефективності діяльності формулярної системи як багатовимірного інформаційного простору, в якій використовують п'ять основних інформаційних проєкцій для опису ІС, дозволило нам формалізувати головні складові моделі, що складаються зі структурних блоків (рис. 2).

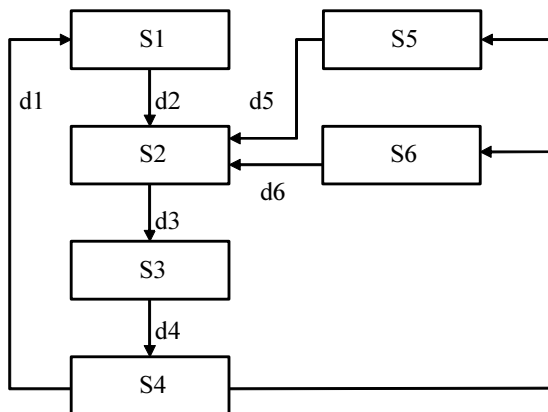


Рис. 2. Модель інформаційної системи моніторингу та оцінки ефективності діяльності формулярної системи.

Структурні блоки моделі:

S1 – підсистема формування індикаторів моніторингу формулярної системи (класи "Індикатори моніторингу ФС" FSEMT-проєкції та "Модуль формування індикаторів моніторингу ФС" SDS-проєкції).

S2 – підсистема збору даних індикаторів моніторингу ФС (класи "Індикатори моніторингу ФС" та "Інші методи моніторингу ФС" FSEMT-проєкції, "Модуль вводу даних індикаторів моніторингу ФС" SDS-проєкції).

S3 – підсистема обробки даних індикаторів моніторингу ФС (класи "Порядок розрахунку індикаторів моніторингу ФС" FSEMT-проєкції та "Модуль обробки та аналізу індикаторів моніторингу ФС" SDS-проєкції).

S4 – підсистема модернізації та оновлення центральної бази даних ФС (клас "Інформаційно-пошукова система "Електронний формуляр" SDS-проєкції).

S5 – підсистема (регіональна) електронного документообігу УОЗ (клас "Інші методи моніторингу ФС" FSEMT-проєкції).

S6 – підсистема (локальна) електронних медичних записів ЛЗ (класи "Індикатори моніторингу ФС" FSEMT-проєкції та "Інформаційно-пошукова система "Електронний формуляр" SDS-проєкції).

Потоки даних моделі:

d1 – БД центрального формулярного комітету.

d2 – набір індикаторів моніторингу та перелік інших методів оцінки ефективності діяльності ФС.

d3 – отримані значення (локальні й регіональні) для індикаторів моніторингу та інших методів оцінки ефективності діяльності ФС.

d4 – адміністративна та організаційна інформація про функціонування регіональної ФС із системи електронного документообігу УОЗ.

d5 – дані про застосування лікарських засобів з БД електронних медичних записів локального ЛЗ.

d6 – інформаційно-пошукова система "Електронний формуляр".

Створення інформаційної системи моніторингу формулярної системи покликано забезпечити ефективне впровадження моніторингу.

**ВИСНОВКИ** 1. Обґрунтування та розробка критеріїв ефективності процесу впровадження формулярної системи, індикаторів, за якими можна оцінити дієвість формулярної системи, потребують інформаційної підтримки, що стосується збору, передачі, збереження та обробки інформації щодо досягнення індикаторів.

2. Для цього обґрунтовано концептуальні засади розробки інформаційної моделі моніторингу та оцінки ефективності діяльності формулярної системи, яка складається з окремих структурних блоків – модулів: формування індикаторів моніторингу, вводу даних індикаторів моніторингу, обробки та аналізу індикаторів моніторингу. Структурні блоки моделі включають також підсистему модернізації та оновлення центральної бази даних ФС (клас "Інформаційно-пошукова система "Електронний формуляр"); регіональну підсистему електронного документообігу УОЗ (клас "Інші методи моніторингу ФС"); локальну підсистему електронних медичних записів ЛЗ (класи "Індикатори моніторингу ФС" та "Інформаційно-пошукова система "Електронний формуляр").

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Глушков В. М. Введение в АСУ / В. М. Глушков. – К. : Техника, 1974. – 317 с.
2. Марценюк В. П. Концептуальные подходы к интегрированной среде проведения научных медико-биологических исследований / В. П. Марценюк, А. В. Семенец, А. С. Сверстюк // Штучний інтелект. – 2003. – № 2. – С. 35–43.
3. Про затвердження Методичних рекомендацій щодо моніторингу та оцінки дієвості формулярної системи на етапі її впровадження / МОЗ України – Офіц. вид. – 2010. – 918 (Нормативний документ МОЗ України. Наказ).
4. Ткачук Н. В. Концепция интегрированной среды реинжиниринга сложных информационных управляющих систем / Н. В. Ткачук // Проблемы информатики и управления. – 2003. – № 1. – С. 74–83.

Отримано 28.04.14



## 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.

є) текст статті має бути побудований наступним чином:

– *постановка проблеми* у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями (проблемами);

– *аналіз останніх досліджень* і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення нез'ясованих раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття;

– формулювання *мети статті* (постановка завдання);

– виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

– *висновки* з даного дослідження і перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

Кожен із цих розділів потрібно виділити.

ж) перелік використаної літератури (за вимогами ДСТУ ГОСТ 7.1:2006) в порядку посилань;

з) адреса, телефон, електронна пошта автора(ів).

Окремо необхідно вказати ім'я, по батькові та прізвище, посаду, науковий ступінь чи вчене звання автора (або одного з авторів), адресу, телефон, факс чи адресу електронної пошти, за якими можна вести листування.

**5. Статті в журналі друкуються тільки українською мовою.**

6. Ілюстрації до статті (рисунки, діаграми, графіки, фотографії, таблиці) надсилати у 2-х примірниках.

Розміри фотографій – 13x18, 9x12, 6x9 см. На звороті кожної ілюстрації потрібно вказати номер, прізвища авторів і відмітки "Верх", "Низ". У підписах до мікрофотографій вказувати збільшення (окуляр, об'єктив) і метод фарбування (імпрегнації) матеріалу. Фотографії повинні бути контрастними, на тонкому глясовому папері, малюнки – чіткими, креслення діаграми – виконані тушшю.

7. Усі позначення мір (одиниці різних величин, цифрові дані клінічних і лабораторних досліджень) подавати відповідно до Міжнародної системи одиниць (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.