

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 KB № 264 від 10.12.1993 р.

Рекомендовано до видання вченою
радою ДВНЗ “Тернопільський дер-
жавний медичний університет імені
І. Я. Горбачевського МОЗ України”
(протокол № 14 від 24.03.2015 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.

Комп’ютерна верстка – Яскілка З. В.

© “Вісник наукових досліджень”
науково-практичний журнал, 2015

- ◆ **Огляди та власні дослідження**
- ◆ **Внутрішні хвороби**
- ◆ **Хірургія**
- ◆ **Гінекологія**
- ◆ **Неврологія**
- ◆ **Педіатрія**
- ◆ **Стоматологія**
- ◆ **Експериментальні дослідження**
- ◆ **Обмін досвідом**

2₍₇₉₎

ЗМІСТ-CONTENTS

ОГЛЯДИ ТА ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Малахова С. М. РОЗВИТОК МОЛЕКУЛЯРНОЇ ГЕНЕТИКИ В СПОРТІ: ПРОГНОЗИ І ПЕРСПЕКТИВИ 4

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

Фуштей І. М., Гура Е. Ю. ЗВ'ЯЗОК РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ 7

Венгер О. П. ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ ТРИВОЖНОСТІ В ЕМІГРАНТІВ ТА РЕЕМІГРАНТІВ, ХВОРИХ НА ДЕПРЕСИВНІ РОЗЛАДИ 13

Боярчук О. Р. РІВЕНЬ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ В ДІТЕЙ ІЗ ГОСТРОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ЛИХОМАНКОЮ ТА ХРОНІЧНОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ 16

Далимова Д. А., Абдурахимов А., Юсупов Ш. А., Турдикулова Ш. У. ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИИ ГЕНОТИПОВ VASA И SAGA БАКТЕРИИ HELICOBACTER PYLORI С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В УЗБЕКИСТАНЕ 19

Погорелов В. М., Шелест Б. О., Зайцева О. В. ЕНЕРГЕТИЧНИЙ МЕТАБОЛІЗМ ІШЕМІЇ МІОКАРДА ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ 23

Ляхович Р. М. ВСТАНОВЛЕННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ АВТОМАТИЧНИХ ЗОВНІШНІХ ДЕФІБРИЛЯТОРІВ У ГРОМАДСЬКИХ МІСЦЯХ ТЕРНОПОЛЯ – ЕФЕКТИВНИЙ ЕЛЕМЕНТ НАДАННЯ ДОМЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ РАПТОВІЙ ЗУПИНЦІ КРОВООБІГУ 27

Швед М. І., Припхан І. Б. ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ ТА СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ ХВОРОБИ 30

ХІРУРГІЯ

Пасічник С. М. ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПОВЕРХНЕВИХ ФОРМ РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА 35

Zhulkevich I. V., Yavorska Yu. V. AGE AS A DETERMINANT OF VERTEBRAL TRABECULAR BONE STATUS IN HODGKIN LYMPHOMA PATIENTS AFTER

COMPLETION OF CHEMOTHERAPY: A PROSPECTIVE STUDY 37

Кас Ю. В., Коршняк В. О., Поліщук В. Т. ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРОЇ ЗАКРИТОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ, ЗУМОВЛЕНОЇ ВИБУХОВОЮ ХВИЛЕЮ, В УЧАСНИКІВ БОЙОВИХ ДІЙ НА СХОДІ УКРАЇНИ 41

Galaychuk I. Y., Hotsko O. S., Danylichuk Y. R. SPECTROPHOTOMETRIC DIAGNOSIS OF DERMATOSCOPIC IMAGES OF PIGMENTED SKIN TUMORS 45

Підмурняк О. О. ВІДДАЛЕННІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ТА РЕТРОПЕРИТОНЕОСКОПІЧНИХ ОПЕРАЦІЙНИХ ВТРУЧАНЬ З ПРИВОДУ КІСТ НИРОК 48

ГІНЕКОЛОГІЯ

Лісяна Т. О., Пономарьова І. Г., Сопко Я. О., Доброчинська Л. І., Ковальчук О. А. МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ПІСЛЯ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ 51

Толокова Т. І. ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ШИЙКИ МАТКИ 55

Яцишин Н. Г. ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ КЕРОВАНОЇ ОВАРІАЛЬНОЇ ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЇ У ЛІКУВАННІ БЕЗПЛІДДЯ 58

НЕВРОЛОГІЯ

Мельник А. П. ВПЛИВ МАГІСТРАЛІЗАЦІЇ ЗОВНІШНЬОЇ СОННОЇ АРТЕРІЇ НА НЕВРОЛОГІЧНУ СИМПТОМАТИКУ В ПАЦІЄНТІВ З ОКЛЮЗІЄЮ ВНУТРІШНЬОЇ СОННОЇ АРТЕРІЇ 61

Сохор Н. Р. ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРОГО ПЕРІОДУ АТЕРОТРОМБОТИЧНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ 64

Кузик Ю. І. ФІБРОМ'ЯЗОВА ДИСПЛАЗІЯ ВНУТРІШНІХ СОННИХ АРТЕРІЙ: КЛІНІЧНИЙ ТА ПАТОМОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ОПЕРАЦІЙНОГО МАТЕРІАЛУ ... 68

ПЕДІАТРІЯ

Мочульська О. М. ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ХАРАКТЕР ЇХ ВПЛИВУ НА ПЕРЕБІГ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ І "АТОПІЧНОГО МАРШУ" 72

Бутницький Ю. І., Лобода В. Ф., Глушко К. Т. РОЛЬ ФІБРОЕЗОФАГОСТРОДУОДЕНОСКОПІЇ У ВИЯВЛЕННІ ПАТОЛОГІЇ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ В ДІТЕЙ 78

Юрчишин О. М. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПСИХО-ФІЗІОЛОГІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ У ДІТЕЙ ІЗ РІЗНИМ РІВНЕМ ЙОДНОЇ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ 80

СТОМАТОЛОГІЯ

Аршинніков Р. С. ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОДУ ПРОФЕСІЙНОЇ ГІГІЄНИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РІЗНИМИ ВИДАМИ ЗУБНИХ ВІДКЛАДЕНЬ ТА КАРІЄС-РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ЕМАЛІ ЗУБІВ 82

Скалат А. П. ВІДДАЛЕНІ КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА У ХВОРИХ НА ТЛІ СПЕЦИФІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ДИХАННЯ 86

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Корда М. М., Кулянда О. О., Габрусев В. Ю. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ КОРЕКЦІЇ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПОЛІТРАВМІ 89

Білоокій О. В., Роговий Ю. Є., Білоокій В. В., Гринчук Ф. В. СТАН КЛУБОЧКОВО-КАНАЛЬЦЕВОГО ТА КАНАЛЬЦЕВО-КАНАЛЬЦЕВОГО БАЛАНСУ ЗА ІНФІКОВАНОГО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЖОВЧНОГО ПЕРИТОНІТУ 93

Гнатюк М. С., Слабий О. Б. ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА ЛЕГЕНЕВОГО СЕРЦЯ З РІЗНИМИ ТИПАМИ КРОВОПОСТАЧАННЯ 97

Терлецька О. І., Мисаковець О. Г., Чупашко О. І. ЗМІНИ БІОМАРКЕРІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, ІНДУКОВАНОГО ГІПОТИРЕОЇДНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ, ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ МЕТОДОМ ІНТЕРВАЛЬНОГО ГІПОКСИЧНОГО ТРЕНУВАННЯ 100

Головатюк Л. М. ОСОБЛИВОСТІ ЛОКАЛЬНИХ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ТОВСТОЇ КИШКИ ПРИ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ 103

Флекей Н. В. ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ НАТРІУ ХЛОРИДУ НА ОРГАНІЗМ ПІДДОСЛІДНИХ ТВАРИН В УМОВАХ ГОСТРОГО САНІТАРНО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДУ 106

Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА ЗНЕБОЛЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ІБУПРОФЕНУ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ВІНБОРОНОМ НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ В ЩУРІВ 108

Завадська Т. С., Кузів О. Є., Штонь І. О. ВПЛИВ ФОТОДИНАМІЧНОЇ МОДИФІКАЦІЇ КРОВІ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ГЛІОМИ ЩУРІВ 112

Гнатюк М. С., Нестерук С. О. ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СТІНКИ СЕЧОВОГО МІХУРА ПРИ ГОСТРІЙ ЗАТРИМЦІ СЕЧІ В УМОВАХ ПОСТРЕЗЕКЦІЙНОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ 115

Ковальчук Л. Й., Мокієнко А. В., Насібуллін Б. А., Олешко О. Я., Бахолдіна О. І. КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН В ОРГАНІЗМІ ЗДОРОВИХ ЩУРІВ, ЩО СПОЖИВАЛИ В ЯКОСТІ ПИТНОЇ ВОДУ ОЗЕРА ЯЛПУГ 118

ОБМІН ДОСВІДОМ

Сельський П. Р. ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ РОС-АНАЛІЗУ ПОКАЗНИКІВ УСПІШНОСТІ З ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ МЕДИЧНИХ ДИСЦИПЛІН В ЯКОСТІ МАРКЕРІВ ВИЗНАЧЕННЯ ГРУП РИЗИКУ ПРИ СКЛАДАННІ ЛІЦЕНЗІЙНОГО ІНТЕГРОВАНОГО ІСПИТУ ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ ПІДГОТОВКИ ЛІКАРІВ 121

Петренко Н. В. НОВІ ПІДХОДИ ДО ОПТИМІЗАЦІЇ СИСТЕМИ ХАРЧУВАННЯ МОЛОДІ 126

Zhulkevich I. V., Uglyar T. Yu., Deresh N. V. PRIMARY PULMONARY NON-HODGKIN'S LYMPHOMA 129

ОГЛЯДИ ТА ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 577.21:796]-047.72

©С. М. Малахова

Запорізький державний медичний університет

РОЗВИТОК МОЛЕКУЛЯРНОЇ ГЕНЕТИКИ В СПОРТІ: ПРОГНОЗИ І ПЕРСПЕКТИВИ

РОЗВИТОК МОЛЕКУЛЯРНОЇ ГЕНЕТИКИ В СПОРТІ: ПРОГНОЗИ І ПЕРСПЕКТИВИ – У статті розглянуто питання впливу розвитку молекулярної генетики на професійні досягнення спортсменів. З одного боку, безумовно, визначення генів, які відповідають за певні фізичні якості майбутнього спортсмена, дозволяє провести ранній і своєчасний відбір. Така тактика призведе до гарантовано високих результатів у майбутньому. Але, з іншого боку, молекулярна генетика може стимулювати штучне підвищення фізичних якостей за рахунок генного допінгу, що вкрай небажано для здоров'я спортсмена.

РАЗВИТИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ В СПОРТЕ: ПРОГНОЗЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ – В статье рассмотрены вопросы влияния развития молекулярной генетики на профессиональные достижения спортсменов. С одной стороны, безусловно, определение генов, которые отвечают за определенные физические качества будущего спортсмена, позволяет провести ранний и своевременный отбор. Такая тактика приведет к гарантированно высоким результатам в будущем. Но, с другой стороны, молекулярная генетика может стимулировать искусственное повышение физических качеств за счет генного допинга, что крайне нежелательно для здоровья спортсмена.

DEVELOPMENT OF MOLECULAR GENETICS IN SPORTS: PROJECTIONS AND PERSPECTIVES – The article discusses the impact of molecular genetics on the professional achievements of athletes. On the one hand, of course, the definition of the genes that are responsible for certain physical quality of the future sportsman, allows for early and timely selection. Such tactics will lead to guaranteed high results in the future. But, on the other side, molecular genetics can stimulate artificial increase physical qualities due to gene doping, which is extremely undesirable for the health of the sportsman.

Ключові слова: генетика, спортсмени, генний допінг.

Ключевые слова: генетика, спортсмены, генный допинг.

Key words: genetics, sportsmen, gene doping.

На сьогодні в системі підготовки висококваліфікованих спортсменів залишається актуальною проблема вдосконалення спортивного відбору та спортивної орієнтації [5]. Відомим є той факт, що успіх у спортивній діяльності, як і в будь-якій іншій, на 75–80 % залежить від генотипу і тільки 15–20 % успіху дають виховання, навчання, тренування та інші фактори [6].

Сучасний професійний спорт пред'являє високі вимоги до рухових і функціональних характеристик спортсмена. Спорт вищих досягнень спрямований перш за все на отримання високих результатів і зростання спортивної майстерності у конкретному виді спорту. Для нього характерні гранично інтенсивні й тривалі фізичні та нервово-психічні навантаження, які лімітуються генетичними і фізіологічними можливостями організму людини [4].

У зв'язку з цим, гостро постає питання підвищення ефективності й оптимізації тренувального проце-

су, що дозволяє визначити наявність резервних можливостей організму спортсмена та істотно розширити адаптаційний потенціал. Рішення даної проблеми неможливе без системного аналізу низки міждисциплінарних галузей, а також вимагає вже на ранніх етапах спортивної підготовки впровадження принципу індивідуалізації [2].

Індивідуальні відмінності в ступені адаптаційних змін у відповідь на тренувальні навантаження зумовлені генетичними чинниками, що визначають спадкову схильність до виконання фізичних навантажень. Знання уроджених здібностей допоможе диференціювати прогностично сильні й слабкі сторони фізичних можливостей людини і, відповідно, робити вірний прогноз спортивної перспективності та здійснити грамотну селекцію спортсменів. Своєчасна і правильно обрана спеціалізація, що відповідає руховим і адаптаційним можливостям спортсменів, дозволяє досягати високих результатів у спорті [3].

В останні роки спостерігається стрімкий розвиток молекулярної генетики у спорті, яка вивчає закономірності успадкування ознак, значущих в умовах спортивної діяльності. Згідно з сучасними уявленнями про молекулярну генетику спорту, індивідуальні відмінності в розвитку тих чи інших фізичних і психічних якостей людини багато в чому зумовлені ДНК-поліморфізмом [1]. Найбільш поширені одонуклеотидні поліморфізми SNP (single nucleotide polymorphism, або сніпи) – одонуклеотидні позиції в геномній ДНК, для яких у деякій популяції є різні варіанти послідовностей (алелі), причому рідкісний алель зустрічається з частотою не менше 1% і не викликає розвитку захворювання [10].

Сучасне ДНК-тестування дозволяє істотно поліпшити відбір і профілізацію спортсменів, оскільки традиційні тести не завжди дозволяють коректно визначити, у якому виді спорту та чи інша людина може досягти найкращих результатів. Показано, що частоти позитивних варіантів за більшістю генів у спортсменів високої кваліфікації значно перевищують середні показники, характерні для населення в цілому, що говорить про наявність у даних спортсменів відповідної генетичної складової, необхідної для досягнення високих спортивних результатів [7].

Вибір генів для визначення спадкової схильності до того чи іншого виду спорту має здійснюватися з урахуванням того, що в різних видах спорту необхідні різні якості, наприклад витривалість або здатність до короткотривалих “вибухових” зусиль. Аналіз результатів видатних десятиборців показав, що індивідуальні результати зі спринту, штовхання ядра, стрибків у довжину, бігу з бар'єрами, тобто видів, які вимага-

ють короткотривалих потужних зусиль, негативно корелюють із їх же результатами з бігу на 1500 м, що вимагає витривалості [15].

Не менш важливим є питання про те, як експресуються гени в гетерозиготному стані, тобто при наявності сприятливого і несприятливого поліморфного алеля в одному генотипі, один або обидва алелі зумовлюють середній рівень синтезу відповідного ферменту. Без з'ясування рівнів експресії генів у кожному конкретному випадку не можливий коректний відбір спортсменів, а також вибір оптимальної системи тренувального процесу та індивідуального медико-біологічного забезпечення.

Довготривалу адаптацію до тренувань різного спрямування, ймовірно, можна розглядати як відповідь організму на сукупність одноразових фізичних навантажень, які приводять до глобальних змін у системі регуляції генної експресії. У деяких дослідженнях було встановлено наявність стійкої експресії генів у спортсменів у відповідь на тривалі фізичні навантаження аеробного та анаеробного характеру [13].

Встановлено, що рівень експресії генів, які відповідають за мітохондріальний біогенез, окиснення жирів і вуглеводів, позитивно корелює з показниками максимального споживання кисню у стаєрів, разом з тим, як рівень експресії генів м'язових білків корелює з показниками сили у троеборців [16].

Однак розвиток молекулярної генетики в спорті має й іншу, не менш перспективну, але разом з тим, негативну сторону – розвиток генного допінгу. У зв'язку з цим, майбутнє генетики спорту вже сьогодні диктує необхідність розвитку нового напрямку в даній галузі – розробку методів виявлення генного допінгу. В останні роки все більший розвиток отримує генна терапія, заснована на введенні в клітину терапевтичного гена, який може компенсувати функцію аномального або відсутнього гена. Генетичний матеріал (ДНК або РНК), що міститься у вірусі або ліпіді, потрапляє в організм шляхом прямої ін'єкції в організм або за допомогою аерозолів при легенево-му застосуванні. При введенні ДНК в організм гени здатні індукувати РНК, що синтезує відповідний білок, який має терапевтичний ефект. У спорті генна терапія може використовуватися для лікування травм, м'язових пошкоджень, розриву зв'язок і сухожиль, переломів кісток, що при традиційному лікуванні вимагає великих зусиль і часу. Перенесення генів, які кодують необхідні ростові фактори в пошкоджену тканину, сприяє прискоренню регенерації тканинних дефектів, викликаних травмою.

Генний допінг – це “не терапевтичне застосування клітин, генів, генетичних елементів або модулаторів експресії генів, що мають здатність підвищувати спортивні результати”. Введення спортсменам генів, які продукують “внутрішні” біологічно активні речовини, може покращити можливості спортсменів. Спортсмен, який піддається генетичному допінгу, отримує “додаткову” кількість генетичної інформації шляхом генно-терапевтичних маніпуляцій. Одним з генів, що використовується для генного допінгу, є ген *Epo*, який кодує еритропоетин. Введення додаткової копії цього гена в організм людини індукує посилену продукцію еритроцитів крові, що сприяє збільшенню

перенесення кисню від легенів до тканин, підвищуючи витривалість. Так, в експериментах на тваринах, при введенні гена *Epo* гематокрит збільшувався на 80 % [18].

Іншим відомим геном є IGF-I (інсуліноподібний ростовий фактор I), який відповідає за збільшення м'язової маси [8], причому в даному випадку такий ефект забезпечується без тренувань і навантажень, і він, в майбутньому, може замінити заборонені зараз стероїди. Особливість гена IGF-I полягає у тому, що він може використовуватися як “ремонтний ген”, що прискорює процес регенерації м'язових тканин, які часто пошкоджуються через перевантаження і розтягування.

На відміну від гена *Epo*, ефекти IGF-I не поширюються далі м'яза, в який його ввели, тобто якщо зробити ін'єкцію в м'яз ноги, м'язові тканини серця спортсмена не збільшуються. А для того, щоб визначити, чи була зроблена ін'єкція цього гена, потрібно брати зразок м'язової тканини безпосередньо в місці ін'єкції, знайти яке практично неможливо.

Генний допінг також може використовуватися для стимулювання зростання нових кровоносних судин, що сприяє збільшенню доставки кисню і поживних речовин до тканин [12]. Для цієї мети може використовуватися ген, відповідальний за синтез фактора росту ендотелію судин (VEGF). В терапії цей ген вже використовується для формування шунтів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і захворюваннями периферичних артерій. Вектори з геном VEGF також можуть слугувати генетичним допінгом.

В якості допінгу можуть також використовуватися гени, які синтезують речовини, що блокують утворення або ефекти міостатину – речовини, що контролює збільшення м'язів. Застосування блокаторів міостатину сприяє суттєвому збільшенню м'язової маси за рахунок гіперплазії і гіпертрофії [11].

Безумовно, генетичний допінг більш ефективний, порівняно з хімічним, але, на жаль, на даний момент не існує адекватних методів діагностики його застосування. Разом з тим, неконтрольоване проведення генної терапії в спорті може призвести до серйозних негативних наслідків для здоров'я спортсменів. Підвищена продукція навіть нешкідливої біологічно активної речовини в організмі неминуче торкнеться регуляторних систем, що контролюють баланс біологічно активних речовин у крові. Передбачити довготривалі наслідки таких втручань – важке завдання. ДНК, яка використовується для перенесення гена, є природною і тому не відрізняється від власної ДНК спортсмена. Модифікований ген доставляється в організм за допомогою вектора, що містить ДНК. Визначити наявність вектора, часток вірусів або хімічних агентів можна тільки шляхом проведення біопсії в місці ін'єкції, однак для цього варто знати точне місце уколу з одного боку, але з іншого боку, піддавати всіх спортсменів інвазивним процедурам вкрай небажано. При використанні багатьох форм генетичного допінгу немає необхідності прямого введення генів у необхідний орган-мішень. Наприклад, ген *Epo* можна ввести практично в будь-яку точку тіла для локальної продукції еритропоетину, який потім потрапить у кровообіг і буде впливати на кістковий мозок.

У більшості випадків генетичний допінг призводить до утворення протеїну, ідентичного власним протеїнам спортсмена [9]. Тільки рівень цього протеїну в крові може вказувати на застосування допінгу. Про застосування генетичного допінгу з введенням гена Еро може свідчити підвищений рівень гемоглобіну і гематокрит. Однак гени можна регулювати, включаючи їх і відключаючи за допомогою спеціальних медичних препаратів. У дослідженні на мавпах було показано, що таким чином можна контролювати рівень еритропоєтину, в результаті отримуючи необхідний рівень гематокриту [17]. За деякими даними, на неофіційному фармацевтичному ринку вже пропонують все необхідне для генетичного допінгу [14].

Отже, розвиток молекулярної генетики в спорті дозволяє удосконалити відбір і ранню спеціалізацію спортсменів, що, безумовно, дозволить прогнозувати досягнення високих спортивних результатів у майбутньому. Але, разом з тим, розвиток молекулярної генетики у спортсменів сприяє розвитку й іншого напрямку – генетичного допінгу, результати впливу якого можуть принести найнесподіваніші й неочікувані результати. На наш погляд, перспективно є розробка превентивних заходів і впровадження так званого генетичного паспорта спортсмена. Інакше вже в найближчому майбутньому спортивні змагання перетворяться на біотехнологічні гонки генетично модифікованих спортсменів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Астратенкова И. В. Оценка суммарного вклада аллелей генов в определение предрасположенности к спорту / И. В. Астратенкова // Теория и практика физической культуры. – 2008. – № 3. – С. 67–72.
2. Ахметов И. И. Использование ДНК-технологий для реализации концепции спортивно-ориентированного физического воспитания учащихся школ / И. И. Ахметов, И. В. Астратенкова, А. И. Комкова // Набережные Челны : Физическая культура: воспитание, образование, тренировка. – 2006. – № 1. – С. 28–31.
3. Ахметов И. И. Молекулярная генетика спорта : монография / И. И. Ахметов. – М. : Советский спорт, 2009. – 268 с.
4. Вяльшин И. Т. Информативность морфологических показателей спортивной перспективности боксеров на этапе спортивного совершенствования : автореф. дисс. на соискание научн. степени канд. пед. наук: 13.00.04; 14.03.01 / И. Т. Вяльшин. – Малаховка, 2010. – 26 с.
5. Дятлов Д. А. Достижения современной спортивной генетики / Д. А. Дятлов // Теория и практика физической культуры. – 2008. – № 4. – С. 3–5.
6. Моссэ И. Б. Генетика спорта: вчера, сегодня, завтра / И. Б. Моссэ // Труды БГУ. – 2012. – № 7. – С. 56–68.
7. Моссэ И. Б. Генетические маркеры устойчивости организма к гипоксии / И. Б. Моссэ // Молекулярная и прикладная генетика. – 2010. – Т. 11. – С. 74–82.
8. Barton-Davis E.R. Viral mediated expression of insulin-like growth factor 1 blocks the aging-related loss of skeletal muscle function / E. R. Barton-Davis // PNAS USA. – 1998. – Vol. 5. – P. 15603–15607.
9. Beiter T. Establishing a novel single-copy primer-internal intron-spanning PCR (spiPCR) procedure for the direct detection of gene doping / T. Beiter // Exerc. Immunol. Rev. – 2008. – Vol. 14. – P. 73–85.
10. Bouchard C. Genetic and molecular aspects of sport performance / C. Bouchard, E. Hoffman. – UK: Blackwell Publishing, 2011. – 404 p.
11. Lee S. J. Regulation of myostatin activity and muscle growth / S. J. Lee, A. C. McPherron, // PNAS USA. – 2001. – Vol. 98. – P. 9306–9311.
12. Losordo D.W. Phase 1/2 placebo-controlled, double-blind, dose-escalating trial of myocardial vascular endothelial growth factor 2 gene transfer by catheter delivery in patients with chronic myocardial ischemia / D.W. Losordo // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 2012–2018.
13. Lundby C. Regular endurance training reduces the exercise induced HIF-1alpha and HIF-2alpha mRNA expression in human skeletal muscle in normoxic conditions / C. Lundby, M. Gassmann, H. Pilegaard // Eur. J. Appl. Physiol. – 2006 – Vol. 96. – P. 363–369.
14. Schjerling P. Gene doping / P. Schjerling // Scand. J. Med. Sci. Sports. – 2008. – Vol. 18. – P. 121–122.
15. Stepto N. K. Global gene expression in skeletal muscle from well-trained strength and endurance athletes / N. K. Stepto // Med. Sci. Sports Exerc. – 2009. – Vol. 41. – P. 546–565.
16. Yan Jie Acute Exercise Remodels Promoter Methylation in Human Skeletal Muscle / Jie Yan // Cell Metabolism. – 2012. – Vol. 15. – P. 405–411.
17. Ye X. Regulated delivery of therapeutic proteins after in vivo somatic cell gene transfer / X. Ye // Science. – 1999. – Vol. 283. – P. 88–91.
18. Zhou S. Adeno-associated virus mediated delivery of erythropoietin leads to sustained elevation of hematocrit in nonhuman primates / S. Zhou // Gene Therapy. – 1998. – Vol. 5. – P. 665–670.

Отримано 23.02.15

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616.12-008.331:616.379-008.64-07

©І. М. Фуштей, Е. Ю. Гура

ДЗ “Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України”

ЗВ'ЯЗОК РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

ЗВ'ЯЗОК РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ – Метою дослідження було визначення стану ендотеліальної функції та особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка у пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) у поєднанні з ЦД 2 типу. Обстежено 90 пацієнтів у середньому віці (59,2±8,6) року. В 60 пацієнтів діагностували гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу. Встановлено, що у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу виявляється виражена ендотеліальна дисфункція, яка проявляється підвищенням концентрації ендотеліну-1 у сироватці крові на фоні зниження продуктів метаболізму оксиду азоту та показників ендотелійзалежної вазодилатації. Визначається пряма залежність ендотеліальної функції від типу ремоделювання міокарда ЛШ та вона виявилась достовірно більш значимою при ексцентричній гіпертрофії лівого шлуночка і при концентричному ремоделюванні ЛШ. При поєднанні з цукровим діабетом 2 типу з гіпертонічною хворобою II стадії проявляється систолічна та діастолічна функції лівого шлуночка, які визначаються зниженням фракції викиду, циркулярного скорочення міокарда на фоні високих показників маси міокарда лівого шлуночка та індексу маси міокарда лівого шлуночка з перевагою рестриктивного та гіпертрофічного типів діастолічної дисфункції. Зазначені зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки переважають при концентричному ремоделюванні лівого шлуночка. Високодостовірні парні кореляційні взаємозв'язки між основними показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки й ендотеліальної дисфункції визначають важливе значення останньої у ремоделюванні міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу.

СВЯЗЬ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА – Целью исследования было определение состояния эндотелиальной функции и особенностей ремоделирования левого желудочка сердца (ЛЖ) у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа). Обследовано 90 пациентов в среднем возрасте (59,2±8,6) лет. У 60 больных диагностировали ГБ в сочетании с СД 2 типа. Выявлено, что у больных с ГБ II стадии в сочетании с СД 2 типа определяется значительная эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся повышением концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови на фоне снижения продуктов метаболизма оксида азота и показателей эндотелийзависимой вазодилатации. Определяется прямая зависимость эндотелиальной функции от типа ремоделирования миокарда ЛЖ и она определяется достоверно более значимой при эксцентрической гипертрофии и при концентрическом ремоделировании. При сочетании СД 2 типа и ГБ II стадии определяется систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ, которые определяются снижением фракции выброса, циркулярного сокращения миокарда на фоне высоких показателей массы миокарда и индекса массы миокарда ЛЖ с их превалированием рестриктивного и гипертрофического типов диастолической дисфункции. Эти изменения внутрисердечной гемодинамики превалируют при концентрическом

ремоделировании ЛЖ. Высокодостоверные парные корреляционные взаимосвязи между основными показателями внутрисердечной гемодинамики и эндотелиальной дисфункции определяют значение последней в ремоделировании миокарда в пациентов с ГБ и СД 2 типа.

CONNECTION OF REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE MYOCARDIUM AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS IN COMBINATION WITH TYPE 2 DIABETES – The goal of the study was to determine the status of endothelial function and peculiarities of remodeling of the left ventricle (LV) in patients with essential hypertension (EH) in combination with diabetes mellitus type 2 (DM type 2). The study involved 90 patients with average age 59,2 ± 8,6 years. In 60 patients we diagnosed EH in combination with diabetes mellitus type 2. Using doppler-cardiographs, biochemical and immune methods it was found that in patients with essential hypertension stage II in conjunction with type 2 diabetes mellitus there is a significant endothelial dysfunction, manifested by an increase in the concentration of serum endothelin 1 on the background of lower metabolic products of nitric oxide and endothelium-dependent vasodilation. Direct dependence of endothelial function from the type of left ventricular remodeling determined, and it is significantly more important in patients with eccentric hypertrophy and concentric remodeling. In patients with the combination of diabetes mellitus type 2 and EH stage II we determined systolic and diastolic LV dysfunction, which are determined by a decrease in ejection fraction, myocardial contraction of the circular on the background of high rates of myocardial mass and LV myocardial mass index with their prevalence of hypertrophic and restrictive type of diastolic dysfunction. These changes in intracardiac hemodynamics prevail with concentric remodeling of the left ventricle. Highly reliable pair correlations between the main parameters of intracardiac hemodynamics and endothelial dysfunction determine the value of the latter in myocardial remodeling in patients with hypertension and diabetes type 2.

Ключові слова: ремоделювання міокарда лівого шлуночка, ендотеліальна функція, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу.

Ключевые слова: ремоделирование миокарда левого желудочка, эндотелиальная функция, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа.

Key words: remodeling of the left ventricle myocardium, endothelial function, essential hypertension, diabetes mellitus type 2.

ВСТУП Як показують численні дослідження, при гіпертонічній хворобі (ГХ) цукровий діабет (ЦД) є одним із найбільш негативних чинників, що значно впливає на погіршення факторів ризику перебігу та ускладнення артеріальної гіпертензії (АГ) [3–5]. Цей вплив перш за все погіршує внутрішньосерцеву гемодинаміку та зумовлює розвиток гіпертензивного серця з більш негативними формами його перебігу [1, 6–8].

Як відомо, ендотеліальна дисфункція ініціює прогресування гіпертонічної хвороби та ремоделювання серцево-судинної системи [2, 5, 8]. З іншого боку,

порушення метаболізму глюкози, що виникає при цукровому діабеті 2 типу сприяє виникненню та погіршенню ендотеліальної функції [3]. У зв'язку із зазначеним, ендотеліальна дисфункція може слугувати маркером порушення серцево-судинної системи як у хворих на ГХ, так і при поєднанні ГХ і ЦД 2 типу.

Метою дослідження було визначити стан ендотеліальної функції та особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка у пацієнтів із ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Було обстежено 50 пацієнтів, середній вік склав $(59,2 \pm 8,6)$ року, які перебували на стаціонарному лікуванні в Запорізькому ендокринологічному диспансері, та 30 осіб, обстежених амбулаторно, що склали групу практично здорових осіб.

Діагностика ГХ базувалась на рекомендаціях Української асоціації кардіологів 2012 р. Діагностика ЦД 2 типу базувалась на критеріях World Health Organization (WHO) 2003 р.

Критерії включення: особи обох статей у віці від 35 до 65 років включно; наявність у хворого встановленого діагнозу гіпертонічної хвороби II стадії 2 та 3 ступенів; наявність у хворого встановленого діагнозу цукрового діабету 2 типу (інсулінонезалежного); відсутність систематичної гіпотензивної терапії протягом не менш ніж 1 місяця до моменту включення хворого в дослідження; наявність інформованої згоди хворого на участь у дослідженні.

Критерії виключення: цукровий діабет 1 типу, тяжкий перебіг цукрового діабету (лабільний зі схильністю до ацидозу та гіпоглікемії); стан декомпенсації цукрового діабету – неконтрольована глікемія; ускладнені форми артеріальної гіпертензії з ураженням органів (органів зору, серця, головного мозку); наявність в анамнезі транзиторних ішемічних атак та мозкового інсульту; ІХС, постінфарктний кардіосклероз; наявність серцевої недостатності III–IV ФК (NYHA); відмова хворого від участі в дослідженні; наявність гемодинамічно значущих порушень ритму серця, що вимагають медикаментозної корекції; наявність злоякісних новоутворень та аутоімунних захворювань; хронічна ниркова недостатність III–V стадій.

Поділ хворих на групи: в основну групу ввійшли 50 хворих на ГХ II стадії 2 та 3 ступенів АГ у поєднанні з ЦД 2 типу. В групу порівняння було включено 30 практично здорових осіб. Групи пацієнтів зіставили за віком.

Ехокардіографія. Основні морфометричні параметри лівого шлуночка проводилися за допомогою ехокардіографії та доплерехокардіографії на апараті "Ultima Pro-30" в М- та В-режимах за стандартною методикою з частотою локації 7 МГц. Вивчали основні параметри систолічної та діастолічної функцій міокарда ЛШ: кінцево-систоличний та діастолічний розміри ЛШ (КСР, КДР), кінцево-систоличний та діастолічний об'єми ЛШ (КСО, КДО), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП), задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ), фракцію викиду (ФВ), швидкість скорочення циркулярних волокон міокарда (V_{cs}), масу міокарда та індекс маси міокарда ЛШ (ММЛШ, ІММЛШ).

Для оцінки типу геометрії ЛШ використовували показник відносної товщини скорочення ЛШ (ВТСЛШ).

Дальше визначали варіанти геометрії ЛШ за А. Ganau et al. [1]:

- нормальна геометрія ЛШ – при ІММЛШ < 125 г/м² та ВТС ЛШ < 0,45;
- концентричне ремоделювання ЛШ – при ІММЛШ < 125 г/м² та ВТС ЛШ > 0,45;
- концентрична гіпертрофія ЛШ – при ІММЛШ > 125 г/м² та ВТС ЛШ > 0,45;
- ексцентрична гіпертрофія ЛШ – при ІММЛШ > 125 г/м² та ВТС ЛШ > 0,45.

Характеристику діастолічної функції ЛШ оцінювали за показниками: максимальної швидкості кровотоку в фазу швидкого наповнення (Е, мм/с); максимальної швидкості кровотоку в систолу передсердя (А, мм/с); відношення Е/А; інтегральної швидкості раннього наповнення Е1; інтегральної швидкості пізнього наповнення А1; відношення Е1/А2; часу прискорення раннього діастолічного наповнення АТ; часу ізвольомічного розслаблення міокарда ІVRT; часу уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення ДТ.

За допомогою радіоімунного методу визначали рівень ендотеліну-1 в сироватці крові. Вміст метаболітів оксиду азоту в сироватці крові визначали з відновлення нітратів до нітритів із визначенням їх за реакцією з реактивом Грися.

Функціональний стан ендотелію оцінювали за допомогою доплерехоКГ при проведенні проби з механічною стимуляцією кровотоку, відповідно до рекомендації О. В. Іванової, А. Н. Рогози, Т. В. Балахонкової.

Оцінювали такі показники реактивної гіперемії плечової артерії: ендотеліозалежну вазодилатацію ЕЗВД за формулою:

$$ЕЗВД = \left(\frac{d-d}{d} \right) \cdot 100\%,$$

де d – діаметр плечової артерії (ПА) до проведення дослідження, d вих. – діаметр ПА, після проби на реактивну гіперемію, показник К – показник здатності артерії до вазодилатації за формулою:

$$K = (\Delta d_{вих.} / d) \cdot \Delta t / t_0,$$

де Δt – напруження зсуву, Δd вих. – зміна діаметра плечової артерії.

Попередній внутрішній діаметр ПА достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся між дослідженими групами, склавши у групі здорових осіб $(3,82 \pm 0,05)$ мм. У хворих основної групи внутрішній діаметр ПА достовірно відрізнявся від контрольної групи, склавши $(3,65 \pm 0,04)$ мм ($p < 0,05$).

Статистичне опрацювання результатів дослідження проводили з використанням методів варіаційної та непараметричної статистики з використанням пакета прикладних програм "Microsoft XP, Excel" та за допомогою спеціалізованої програми "STATGRAPHICS Plus версія 2.1".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Після розрахунку ІММ ЛШ та ВТС ЛШ було встановлено, що з нормальною геометрією ЛШ зафіксовано лише 2 особи (4,0 %). Хворих із концентричним ремоделюванням ЛШ було 17 осіб (34 %), з концентричною гіпертрофією ЛШ – 17 осіб (34 %), з ексцентричною гіпертрофією – 14 осіб (28 %). Хворих основної групи поділили згідно з типом ремоделювання ЛШ та залежно від ступеня АГ (табл. 1).

Таблиця 1. Поділ хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу залежно від ступеня АГ та типу ремоделювання ЛШ (n=50)

Тип ремоделювання ЛШ	У цілому за типом ремоделювання	Поділ залежно від ступеня АГ			
		2 ступінь АГ (n=25)		3 ступінь АГ (n=25)	
		абс. значення	віднос. значення, %	абс. значення	віднос. значення, %
НГЛШ	2	2	8	–	–
КРЛШ	17	7	28	10	40
КГЛШ	17	8	32	9	36
ЕГЛШ	14	8	32	6	24

При 2 ступені АГ структура ремоделювання міокарда ЛШ дещо відрізняється від 3 ступеня. Лише у 2 хворих (8 %) при 2 ступені АГ мала місце нормальна геометрія ЛШ, у 7 хворих (28 %) було концентричне ремоделювання ЛШ та концентрична (у 8 пацієнтів – 32 %) та ексцентрична (у 8 хворих – 32,0 %) його гіпертрофія.

При 3 ступені превалювало концентричне ремоделювання ЛШ (у 10 хворих – 40 %). І лише у 6 пацієнтів була ексцентрична його гіпертрофія та у 9 хворих (36 %) концентрична гіпертрофія ЛШ.

Таким чином, у хворих на ГХ II стадії при 2 та 3 ступенях АГ більшою мірою наявні несприятні типи ремоделювання та гіпертрофії міокарда ЛШ з перевагою концентричного ремоделювання та ексцентричної гіпертрофії.

Яким чином змінювалися ЕхоКГ-параметри систолічної та діастолічної функцій ЛШ у хворих на ГХ в поєднанні з ЦД 2 типу залежно від характеру ремоделювання ЛШ. У таблиці 2 наведено показники систолічної функції ЛШ залежно від характеру ремоделювання ЛШ.

Встановлено, що при концентричній гіпертрофії ЛШ мають місце вірогідні зміни об'ємних параметрів показників, характеризуючи систолічну функцію ЛШ, порівняно з групою здорових осіб, а саме: КДР збільшувався на 5,3 % (p<0,05), КДО – на 15,1 % (p<0,05) та КСО – на 17,3 % (p<0,05). Показники, які характеризують морфологічну та скорочувальну функції ЛШ, змінювалися достовірно: ФВ знижувалася на 12,7 % (p<0,05), V_{сf} зменшувалася на 11,2 %

(p<0,05). Разом з цим, ММЛШ та ІММШЛ збільшувалися відповідно на 32,6 % (p<0,05), на 22,8 % (p<0,05).

Найбільш значні та вірогідні зміни скорочувальної функції ЛШ виникли при концентричному його ремоделюванні. Так, порівняно з групою КГЛШ, тільки показник V_{сf} не мав достовірних змін (p>0,05). Інші показники змінювалися достовірно: збільшувалися показники КДР – на 7,6 % (p<0,05), КДО – на 14,1 % (p<0,05), КСР – на 6,2 % (p<0,05) та КСО – на 15,4 % (p<0,05), ЗС – на 22,6 % (p<0,05), МШП – на 17,8 % (p<0,05), ММЛШ – на 30,6 % (p<0,05), ІММШЛ – на 30,2 % (p<0,05). Разом з цим, показник ФВ знижувався на 17,1 % (p<0,05). При ексцентричній формі гіпертрофії ЛШ, порівняно з концентричною його гіпертрофією, тільки показники КДР та КСО мали тенденцію до збільшення і були недостовірними (p>0,05).

Інші показники достовірно відрізнялися: достовірно підвищувалися КДО – на 9,6 % (p<0,05), КСР – на 4,9 % (p<0,05), ММЛШ – на 25,6 % (p<0,05), ІММШЛ – на 24,7 % (p<0,05). Разом з цим, показники ФВ та V_{сf} достовірно знижувалися, відповідно ФВ – на 7,1 % (p<0,05) та V_{сf} – на 13,2 % (p<0,05).

Найменш достовірно зміненими виявилися показники систолічної функції ЛШ при порівнянні між собою концентричного його ремоделювання та ексцентричної гіпертрофії. Лише тенденцію щодо підвищення мали показники: КДР, КДО, КСР та V_{сf} (p>0,05). При концентричному ремоделюванні достовірно підвищувалися показники: КСО – на 5,2 % (p<0,05), ММЛШ на 6,7 % (p<0,05), ІММШЛ – на 7,2 % (p<0,05). Разом з цим, ФВ достовірно знижувалася на 9,4 % (p<0,05).

Таблиця 2. Показники систолічної функції ЛШ у хворих на ГХ з ЦД 2 типу залежно від типу ремоделювання ЛШ (M±m)

Група пацієнтів		Показник, одиниця вимірювання									
		КДР, см	КДО, мл	КСР, см	КСО, мл	ФВ, %	V _{сf} , окр./с	ЗС, см	МШП, см	ММЛШ, г	ІММШЛ, г/мл
Здорові особи (n=30)	1	5,14±0,05	124,40±3,45	3,54±0,04	51,38±1,38	59,20±0,70	1,25±0,04	0,96±0,02	0,92±0,02	125,30±2,25	72,46±1,54
КГЛШ (n=17)	2	5,42±0,10	146,60±4,10	4,05±0,06	62,30±1,90	57,45±0,60	1,11±0,07	1,05±0,04	1,02±0,03	185,30±3,10	94,20±3,40
р 1-2		<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
КРЛШ (n=17)	3	5,84±0,09	170,50±4,20	4,31±0,10	74,10±2,90	51,20±0,85	1,08±0,06	1,36±0,09	1,24±0,06	265,45±8,20	134,60±4,45
р 1-3		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
р 2-3		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ЕГЛШ (n=14)	4	5,62±0,11	162,40±4,25	4,20±0,07	69,30±1,80	52,35±0,76	0,96±0,08	1,15±1,12	1,12±0,07	248,50±7,40	125,30±6,50
р 1-4		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
р 2-4		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
р 3-4		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка. р – достовірність відмінності показників між групами.

Таким чином, наші дослідження показують, що у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу найбільш значні порушення з боку показників, характеризуючих систолічну функцію ЛШ (об'ємно-морфологічні параметри, фракція викиду ЛШ та швидкість скорочення циркулярних волокон міокарда) мають місце при ексцентричній його гіпертрофії та ще більш значимо та достовірно вони порушуються при концентричній формі його ремоделювання.

У таблиці 3 подано зміни показників, що характеризують діастолічну функцію ЛШ у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу. Встановлено, що при концентричній гіпертрофії ЛШ практично усі показники, характеризуючі діастолічну функцію ЛШ, достовірно відрізнялися від групи зіставлення здорових осіб.

Достовірно підвищувалися показники: E/A на 14,2 % ($p < 0,05$), IVRT – на 20,7 % ($p < 0,05$), ДТ – на 17,4 % ($p < 0,05$) і достовірно знижувалися показники: E – на 8,8 % ($p < 0,05$), E1 – на 23,6 % ($p < 0,05$), E1/A1 – на 37,6 % ($p < 0,05$), АТ – на 31,2 % ($p < 0,05$). Більш вираженими та значними змінами з боку діастолічної функції ЛШ у хворих на ГХ в поєднанні з ЦД 2 типу були при ексцентричній його гіпертрофії та при концентричній формі його ремоделювання.

При ексцентричній формі гіпертрофії ЛШ, порівняно з концентричною його гіпертрофією, мало місце достовірне зниження показників: E – на 28,4 % ($p < 0,05$), E/A – на 38,2 % ($p < 0,05$), E1 – на 11,7 % ($p < 0,05$), E1/A1 – на 8,0 % ($p < 0,05$) та лише тенденцію до зниження мав показник АТ ($p < 0,05$).

При концентричному ремоделюванні ЛШ, порівняно з концентричною гіпертрофією, мало місце достовірне зниження показників: E – на 44,3 % ($p < 0,05$), E/A – на 51,6 % ($p < 0,05$), E1 – на 11,1 % ($p < 0,05$), E1/A1 – на 23,5 % ($p < 0,05$), АТ – на 7,8 % ($p < 0,05$) та достовірно підвищувалися показники: А – на 11,4 % ($p < 0,05$), А1 – на 13,6 % ($p < 0,05$), IVRT – на 32,4 % ($p < 0,05$), ДТ – на 14,7 % ($p < 0,05$). Порівняно з ексцентричною його гіпертрофією при концентричному ремоделюванні ЛШ, мало місце достовірне зниження показників: E – на 23,5 % ($p < 0,05$), E/A – на 28,2 % ($p < 0,05$), E1 – на 11,3 % ($p < 0,05$). Достовірно підвищувалися показники: А – на 6,6 %

($p < 0,05$), А1 – на 7,2 % ($p < 0,05$), IVRT – на 14,3 % ($p < 0,05$), ДТ – на 9,7 % ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу разом із систолічною дисфункцією ЛШ мало місце і діастолічна його дисфункція. Найбільш значні зміни з боку діастолічної дисфункції ЛШ виявилися при ексцентричній його гіпертрофії та концентричному ремоделюванні, які характеризувалися високовірогідним зниженням показника максимальної швидкості кровотоку в фазу швидкого наповнення ЛШ (E), інтегральної швидкості раннього наповнення (E1), часу прискорення раннього діастолічного наповнення (АТ) та збільшення показників – часу ізвольомічного розслаблення міокарда (IVRT) та часу уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення (ДТ) і проявлялися гіпертрофічним та рестрективним типами діастолічної дисфункції.

Як же змінювалась ендотеліальна функція залежно від ремоделювання лівого шлуночка у хворих на ГХ в поєднанні з ЦД 2 типу? У таблиці 4 наведено зміни показників, що характеризують ендотеліальну функцію у зазначених хворих залежно від типу ремоделювання ЛШ.

Як видно з наведеної таблиці 4, найбільш достовірно відмінними від групи зіставлення виявилися показники, що характеризують ендотеліальну функцію при ексцентричній гіпертрофії міокарда ЛШ та при концентричному його ремоделюванні. У хворих на ГХ II стадії у поєднанні з ЦД 2 типу при концентричній гіпертрофії ЛШ лише показник d вих. мав тенденцію до збільшення після проведення проби з механічною стимуляцією кровотоку. Всі інші достовірно відрізнялися. У бік збільшення виділявся показник ендотелін-1, ендотелійзалежна вазодилатація (ЕЗВД) – на 21,5 % ($p < 0,05$), показник здатності артерії до вазодилатації (К) – на 24,3 % ($p < 0,05$). Разом з цим, сумарний рівень оксиду азоту (NOx) та їх метаболітів (NO₂, NO₃) відповідно достовірно знижувався відповідно NOx – на 29,4 % ($p < 0,05$), NO₂ – на 33,5 % ($p < 0,05$), NO₃ – на 39,2 % ($p < 0,05$).

Порівняно з концентричною гіпертрофією ЛШ при його ексцентричній гіпертрофії мали місце більш

Таблиця 3. Показники діастолічної функції ЛШ у хворих на ГХ II стадії у поєднанні з ЦД 2 типу залежно від типу ремоделювання ЛШ (M±m)

Група пацієнтів	Показник, одиниця вимірювання									
	E, мм/с	A, м/с	E/A	E1, мм ²	A1, мм ²	E1/A1	АТ, с	IVRT, с	ДТ, с	
Здорові особи (n=30)	1	0,97±0,08	0,52±0,05	1,37±0,07	0,140±0,002	0,060±0,010	2,330±0,009	0,093±0,003	0,065±0,004	0,144±0,030
КГЛШ (n=17) p 1-2	2	0,86±0,06 <0,05	0,56±0,09 >0,05	1,59±0,12 <0,05	0,108±0,006 <0,05	0,067±0,004 >0,05	1,450±0,010 <0,05	0,064±0,004 <0,05	0,082±0,006 <0,05	0,161±0,025 <0,05
КРЛШ (n=17) p 1-3 p 2-3	3	0,49±0,04 <0,05 <0,05	0,63 ±0,05 <0,05 <0,05	0,77±0,06 <0,05 <0,05	0,086±0,080 <0,05 <0,05	0,078±0,010 <0,05 <0,05	1,103±0,006 <0,05 <0,05	0,059±0,007 <0,05 <0,05	0,121±0,010 <0,05 <0,001	0,189±0,035 <0,05 <0,05
ЕГЛШ (n=14) p 1-4 p 2-4 p 3-4	4	0,64±0,05 <0,05 <0,05 <0,05	0,059±0,04 <0,05 <0,05 <0,05	1,08±0,07 <0,05 <0,05 <0,05	0,097±0,026 <0,05 <0,05 <0,05	0,072±0,015 <0,05 <0,05 <0,05	1,340±0,056 <0,05 <0,05 <0,05	0,061±0,006 <0,05 >0,05 >0,05	0,104±0,011 <0,05 <0,05 <0,05	0,171±0,021 <0,05 <0,05 <0,05

Примітка. p – достовірність відмінності показників між групами.

Таблиця 4. Показники ендотеліальної функції ЛШ у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу залежно від типу ремоделювання ЛШ (M±m)

Група пацієнтів, тип ремоделювання		Показник ендотеліальної функції						
		ен-1, фмоль/мл	Сумарний рівень NOx, мкмоль/л	NO ₂ , мкмоль/л	NO ₃ , мкмоль/л	d вих., мм	ЕЗВД, %	К, ум. од.
Здорові особи (n=30)	1	0,43±0,02	17,06±2,10	12,97±1,98	4,09±0,12	4,08±0,15	9,64±1,65	0,082±0,005
КГЛШ (n=17) p 1-2	2	1,54±0,02 <0,02	11,96±1,25 <0,001	8,63±0,84 <0,001	2,33±0,25 <0,001	4,21±0,15 >0,05	7,53±0,08 <0,02	0,062±0,006 <0,01
КРЛШ (n=17) p 1-3 p 2-3	3	1,78±0,04 <0,001 <0,001	8,72±1,04 <0,001 <0,01	6,22±0,72 <0,001 <0,001	2,50±0,32 <0,001 <0,05	4,52±0,06 <0,05 <0,05	6,25±0,06 <0,001 <0,05	0,035±0,005 <0,001 <0,001
ЕГЛШ (n=14) p 1-4 p 2-4 p 3-4	4	1,74±0,02 <0,001 <0,01 <0,05	9,63±1,05 <0,001 <0,01 <0,05	7,84±0,92 <0,001 <0,05 <0,02	1,99±0,40 <0,001 <0,02 <0,02	4,49±0,09 <0,05 <0,05 >0,05	6,62±0,15 <0,001 <0,02 <0,02	0,044±0,004 <0,001 <0,001 <0,02

Примітка. p – достовірність відмінності показників між групами.

значні й достовірні зміни усіх показників, що характеризують ендотеліальну функцію. Достовірно, на 12,8 % (p<0,05) збільшувався рівень ен-1 у сироватці крові, на 6,4 % (p<0,05) підвищився показник d вих. Разом з цим, достовірно на 12,6 % (p<0,05) та 29,3 % (p<0,05) зменшувалися показники ЕЗВД і К. Достовірно також знижувалися показники NO: NOx – на 19,8 % (p<0,05), NO₂ – на 9,2 % (p<0,05) та NO₃ – на 14,4 % (p<0,05).

Порівняно з ексцентричною гіпертрофією ЛШ при концентричному його ремоделюванні, показники, що відповідають за ендотеліальну функцію, достовірно відрізнялися: ен-1 збільшувався на 5,1 % (p<0,05), d вих. – на 6,3 % (p<0,05), К – на 20,3 % (p<0,05). Показники NOx, NO₂ та NO₃ достовірно зменшувалися – відповідно на 9,4 % (p<0,05), на 20,6 % (p<0,05) та на 14,8 % (p<0,05). Показник ЕЗВД мав лише тенденцію до збільшення (p>0,05).

Таким чином, у хворих на ГХ II стадії у поєднанні з ЦД 2 типу мають місце динамічні зміни всіх показників, які відповідають ендотеліальній дисфункції і проявляються достовірним збільшенням концентрації ен-1 у сироватці крові на фоні паралельного зниження сумарної кількості NOx та їх метаболітів. Разом з цим, визначалися достовірні зміни з боку проби із механічною стимуляцією плечової артерії разом із зниженням ЕЗВД та здатності артерії до вазодилатації (К).

Визначено парні позитивні кореляційні взаємозв'язки між показниками ендотеліальної функції між показником NOx та ЕЗВД (r=0,65, p<0,05), між NOx та К (r=0,49, p<0,05). Негативні парні кореляційні взаємозв'язки знайдено між показниками та ен-1 і ЕЗВД (r = - 0,54, p<0,05), ен-1 і К (r = -0,62, p<0,05), ен-1 та NOx (r = - 0,60, p<0,05).

Прямі позитивні високої сили кореляційні взаємозв'язки знайдено між показниками: КСО, КДО і ММЛШ (r=0,44, p<0,05; r=0,47, p<0,05); КСО, КДО і ІММЛШ (r=0,38, p<0,05; r=0,36, p<0,05); КДР, КДО та ен-1 (r=0,62, p<0,05; r = - 0,59, p<0,05), ІVRT, ММЛШ і ІММЛШ (r=0,54, p<0,05; r=0,62, p<0,05). Зворотний середньої сили кореляційний зв'язок знайдено між показниками: КДО і ФВ (r=- 0,36, p<0,05); КСО і Vcf (r=- 0,27, p<0,05); КСО і ФВ (r=- 0,50, p<0,05); ФВ та ММЛШ (r=- 0,44, p<0,05). Зворотної сили кореляційні взаємозв'язки знайдено між по-

казниками КСР, КСО та ен-1 (r=- 0,46, p<0,05; r=- 0,44, p<0,05); ФВ і Vcf ен-1 (r=- 0,64, p<0,05; r=- 0,62, p<0,05); ФВ і Vcf і NOx (r = - 0,58, p<0,05; r=- 0,56, p<0,05); ММЛШ і ІММЛШ і NOx (r=- 0,48, p<0,05; r=- 0,50, p<0,05); КДО та КДР і NOx (r=- 0,66, p<0,05; r=- 0,66, p<0,05).

Таким чином, розвиток та прогресування ГХ на фоні цукрового діабету другого типу супроводжується вірогідним підвищенням ендотеліальної дисфункції за показниками ендотеліну-1, зниженням концентрації у сироватці крові продуктів метаболізму оксиду азоту та значним порушенням ендотеліальної вазодилатації за даними проби з механічною стимуляцією плечової артерії. Порушення внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки призводять до розвитку несприятливих форм ремоделювання міокарда ЛШ із превалюванням ексцентричної гіпертрофії та концентричного ремоделювання його.

ВИСНОВКИ 1. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу виявляється ендотеліальна дисфункція, яка проявляється підвищенням концентрації ендотеліну-1 в сироватці крові на фоні зниження продуктів метаболізму оксиду азоту та показників ендотеліальної вазодилатації. Визначається пряма залежність ендотеліальної дисфункції від типу ремоделювання міокарда ЛШ та вона достовірно більш значима при ексцентричній гіпертрофії лівого шлуночка та при концентричному його ремоделюванні.

2. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу прогресують несприятливі зміни параметрів систолічної та діастолічної функцій лівого шлуночка, спричиняючи зниження ФВ і Vcf на фоні високої ММЛШ і ІММЛШ з перевагою рестриктивного та гіпертрофічного типів діастолічної функції. Зазначені зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки переважають при концентричному ремоделюванні ЛШ.

3. Високостовірні парні кореляційні взаємозв'язки між основними показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки й ендотеліальної функції визначають важливе значення останньої у ремоделюванні міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Структурно-геометрическое ремоделирование левого желудочка при гипертонической болезни / В. П. Иванов, В. И. Денисюк, Н. В. Коновалова и др. // Украинский кардиологический журнал. – 2000. – № 3. – С. 17–19.
2. Иванова О. В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией / О. В. Иванова, А. Н. Рогозова, Т. В. Балахонова // Кардиология. – 1998. – Т. 38. – № 3. – С. 37–41.
3. Каминский А. В. Сахарный диабет: новые взгляды и старые заблуждения. Современные представления о патогенезе и патогенетической терапии СД 2-го типа // Міжнар. ендокринол. журн : спеціалізований науково-практичний журнал. – 2012. – № 6, ч. 4. – С. 50–53.
4. Коваленко В. М. Реалізація Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / В. М. Коваленко, Ю. М. Сіренко, А. П. Дорогой // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 3–12.
5. Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія / Ю. М. Сіренко. – К. : Моріон, 2001. – 176 с.
6. The influence of hemodynamic factors in left ventricular mass / M.P. Virtanen, T. Niemincu, M. A. Kahomen [et al.] // Hum. Hypertens – 2008. – № 1-22(2) –P. 126–128.
7. Prognosis of inappropriate left ventricular mass in hypertension: the MAVI Study / G. De Simone, P. Verdecchia, S. Pedo [et al.] // Hypertension 2002. – Vol. 40. – P. 470–476.
8. Left ventricular hypertrophy: effect on survival / J. M. Sullivan, R. V. Vandez Zwaag, F. el-Zeky [et. al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1993. – Vol. 22. – P. 508–513.

Отримано 05.02.15

УДК 616.89-008.441-02:616.89-008.456] -054.7

©О. П. Венгер

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

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ ТРИВОЖНОСТІ В ЕМІГРАНТІВ ТА РЕЕМІГРАНТІВ, ХВОРИХ НА ДЕПРЕСИВНІ РОЗЛАДИ

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ ТРИВОЖНОСТІ В ЕМІГРАНТІВ ТА РЕЕМІГРАНТІВ, ХВОРИХ НА ДЕПРЕСИВНІ РОЗЛАДИ – Проведене дослідження особливостей тривоги у 196 емігрантів, 191 реемігрантів, порівняно з 198 неемігрантами із різними формами депресивних розладів за допомогою шкали тривоги М. Hamilton (HARS), виявило високе ураження цього контингенту тривожними розладами. Загальною тенденцією є більше вираження тривожних розладів у емігрантів (середній показник (23,3±8,5) бала у групі психогенної депресії, (25,5±9,6) бала – ендогенної, (27,8±3,8) бала – органічної), високим є також показник у групі реемігрантів – відповідно (18,8±5,2) бала, (21,3±6,0) бала та (25,6±2,6) бала. Найнижчими рівні тривоги є у неемігрантів: відповідно (16,9±6,2) бала, (20,5±9,1) бала та (23,8±7,2) бала. Значущі розбіжності виявлено при порівнянні усіх груп хворих із психогенними депресіями ($p < 0,05$ і більше), серед хворих із ендогенними депресіями – між групами неемігрантів та емігрантів, неемігрантів та реемігрантів ($p < 0,01$ та $p < 0,05$ відповідно), серед пацієнтів із органічними депресивними розладами – між усіма групами ($p < 0,01$). Ці закономірності тісно пов'язані з соціально-психологічними умовами – необхідністю для емігрантів повернутися за кордон і повоюваннями у зв'язку з цим щодо можливості продовження роботи через психічний розлад і фрустраційні тенденції серед реемігрантів.

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ТРЕВОЖНОСТИ В ЭМИГРАНТОВ И РЕЭМИГРАНТОВ, БОЛЬНЫХ ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ – Проведенное исследование особенностей тревоги у 196 эмигрантов, 191 реэмигрантов, по сравнению с 198 неэмигрантами, больными различными формами депрессивных расстройств с помощью шкалы тревоги М. Hamilton (HARS), выявило высокую пораженность этого контингента тревожными расстройствами. Общей тенденцией является большая выраженность тревожных расстройств у эмигрантов (средний показатель (23,3±8,5) бала в группе психогенной депрессии, (25,5±9,6) бала – эндогенной, (27,8±3,8) бала – органической), высокий показатель выявлен также в группе реэмигрантов – соответственно (18,8±5,2) бала, (21,3±6,0) бала и (25,6±2,6) бала. Низкий уровень тревоги выявлен у неэмигрантов: соответственно (16,9±6,2) бала, (20,5±9,1) бала и (23,8±7,2) бала. Значимые различия обнаружены при сравнении всех групп больных психогенными депрессиями ($p < 0,05$ и более), среди больных эндогенными депрессиями – между группами неэмигрантов и эмигрантов, и неэмигрантов и реэмигрантов ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно), среди больных органическими депрессивными расстройствами – между всеми группами ($p < 0,01$). Эти закономерности тесно связаны с социально-психологическими условиями – необходимостью для эмигрантов вернуться за границу и опасениями в связи с этим касательно возможности продолжения работы из-за психического расстройства и фрустрационные тенденции среди реэмигрантов.

FEATURES OF ANXIETY IN EMIGRANTS AND RE-EMIGRANTS WITH DEPRESSIVE DISORDERS – The conducted study of alarm features of 196 immigrants, 191 re-emigrants compared with 198 immigrants not living with various forms of depressive disorders, anxiety using the M. Hamilton scale (HARS) revealed a high prevalence of anxiety disorders contingent. The general trend is more expressive of anxiety disorders in immigrants (average 23.3±8.5 points in the group psychogenic depression, 25.5±9.6 points – endogenous, 27.8±3.8 points – organic) is high also figure in the group of re-emigrants respectively 18.8±5.2 points,

21.3±6.0 points and 25.6±2.6 points. The lowest level of anxiety is not in immigrants, respectively 16.9±6.2 points, 20.5±9.1 points and 23.8±7.2 points. Significant differences were found when comparing all groups of patients with psychogenic depression ($p < 0.05$ or more) among patients with endogenous depression – not between the groups of immigrants and emigrants, not immigrants and re-emigrants ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively) among patients with organic depressive disorders – among all groups ($p < 0.01$). These patterns are closely related to the social and psychological conditions - the need to return emigrants abroad and fears in this regard the possibility of continuing to work through mental disorder and frustration trend of re-emigrants.

Ключові слова: емігранти, реемігранти, депресивні розлади, тривожність.

Ключевые слова: эмигранты, реэмигранты, депрессивные расстройства, тревожность.

Key words: immigrants, returnees, depressive disorders, anxiety.

ВСТУП Проблему еміграції та рееміграції в Україні розглядають в якості найактуальніших державних та суспільних проблем. Її актуальність зумовлена значною кількістю українських емігрантів, яку оцінюють експерти у 15 % постійного населення (6,5–7 млн осіб), при цьому фіксується тенденція до постійного її збільшення [1, 2]. Самостійну соціальну, медико-психологічну та психіатричну проблему являє собою рееміграція, що зумовлюється значними обсягами зворотного руху емігрантів (добровільного чи примусового).

У середовищі емігрантів та реемігрантів поширені психологічні проблеми, пов'язані із адаптацією та ре-адаптацією, тож міграція сьогодні розглядається як один з факторів, що впливає на стан психічного здоров'я населення. На думку ряду дослідників, накопичення психологічних та соціальних проблем провокують трансформацію особистісного реагування та дезадаптацію особистості [3–5]. У мігрантів виявлено глибокі психоемоційні зміни: прояви психічної дезадаптації, неврастенічні розлади, пролонговані депресивні реакції та депресивні епізоди [6–8]. У реемігрантів, крім психічних розладів, асоційованих з еміграцією, набувають поширеності психологічні та психіатричні проблеми, пов'язані з поверненням в Україну, з необхідністю реадaptaції та пристосування до умов життя у суспільстві, яке етнокультурально та за рівнем життя відрізняється від суспільства країни-реципієнта, і яке зазнало певних змін за час відсутності емігранта.

Водночас, особливості психічних розладів у емігрантів та реемігрантів в Україні практично не досліджено. Зокрема, відсутні дослідження, спрямовані на вивчення особливостей тривожності у цій групі населення. При цьому, дані таких досліджень є необхідною складовою комплексних програм лікування, ре-

абілітації та профілактики депресивних розладів у емігрантів та реемігрантів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Метою цього дослідження є вивчення особливостей тривоги в емігрантів та реемігрантів, хворих на депресивні розлади.

Відповідно до мети, обстежили за допомогою шкали тривоги М. Hamilton (Hamilton Anxiety Rating Scale – HARS) [9] 196 осіб, які щонайменше протягом останнього року проживали за межами України і планували найближчим часом повернутися за кордон (емігранти), 191 особа, яка не менше року проживала за межами України і протягом останнього року повернулася для постійного проживання в Україну (реемігранти) та 198 осіб, які постійно проживають в Україні й ніколи не виїжджали за її межі для тривалого проживання (неемігранти). Усі обстежені хворі перебували на лікуванні у Тернопільській обласній психоневрологічній лікарні за період 2010–2014 років, їм поставили остаточний клінічний діагноз депресивного розладу відповідно до критеріїв МКХ-10. Психогенні депресивні розлади (коди за МКХ-10 F43.21 та F43.22) встановлено у 69 неемігрантів, 68 емігрантів та 67 реемігрантів, ендогенні (коди за МКХ-10 F31.3, F31.4, F32.1, F32.2, F33.1 та F33.2) – відповідно у 65, 66 та 63 осіб, органічні (код за МКХ-10 F06.3) – відповідно у 64, 62 та 61 осіб; розбіжності не значущі.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою непараметричних методів (тест Манна–Уїтні, критерій χ^2 Пірсона).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При аналізі даних щодо поділу хворих на депресивні розлади на групи залежно від рівня тривожності було виявлено суттєві відмінності, асоційовані з фактором еміграції (рееміграції) (табл. 1).

Більш інформативним є аналіз кількісних характеристик тривоги. Найвищі рівні тривоги виявлено в емігрантів: середній рівень її склав (23,3±8,5) бала; при цьому найвищими у цій групі є показники як психічної, так і соматичної тривоги (відповідно (14,1±5,3) бала та (9,2±4,0) бала). У реемігрантів виявлено дещо менший рівень загальної, психічної та соматичної три-

воги: відповідно (18,8±5,2) бала, (11,7±2,3) бала та (7,1±3,9) бала. Найнижчими є рівні тривоги у неемігрантів: загальний – (16,9±6,2) бала, психічної тривоги – (11,1±4,3) бала, соматичної – (5,7±2,9) бала. Значущі розбіжності виявлено при порівнянні усіх трьох груп між собою ($p < 0,05$ і менше).

Найвищі рівні тривоги при ендогенних депресивних розладах також простежено в емігрантів: середній рівень склав (25,5±9,6) бала. В емігрантів виявляється високий рівень як психічної, так і соматичної тривоги (відповідно (14,5±4,5) бала та (11,0±5,8) бала). У реемігрантів рівень тривоги нижчий: (21,3±6,0) бала, психічної тривоги – (12,8±3,9) бала, соматичної – (8,5±3,1) бала. У неемігрантів, як і в групі психогенних депресивних розладів, рівні тривожності найнижчі: загальний – (20,5±9,1) бала, психічної тривоги – (12,6±4,0) бала, соматичної – (7,9±5,5) бала. Значущі розбіжності за загальним показником тривоги та за показником соматичної тривоги виявлено при порівнянні усіх груп між собою, а за показником психічної тривоги – при порівнянні груп неемігрантів та емігрантів ($p < 0,01$) і емігрантів та реемігрантів ($p < 0,05$).

Хворим на органічні депресивні розлади притаманний в цілому вищий рівень тривожності, ніж хворим на психогенні та ендогенні. Найвищий рівень загального показника тривоги, а також показників психічної та соматичної тривоги у цій групі також виявили в емігрантів – (27,8±3,8) бала, (17,2±1,6) бала та (10,6±2,9) бала відповідно. Показники у реемігрантів нижчі: загальний рівень тривожності – (25,6±2,6) бала, психічної тривоги – (16,2±1,8) бала, соматичної – (9,4±2,3) бала. У неемігрантів показники є меншими, ніж у реемігрантів, хоча розбіжності у значеннях не такі суттєві як при психогенній та ендогенній депресії: загальний показник тривоги склав (23,8±7,2) бала, психічної тривоги – (13,9±4,0) бала, соматичної – (9,9±4,1) бала. Значущі розбіжності виявлені при порівнянні усіх груп за загальним показником тривоги і показником психічної тривоги, а за показником соматичної тривоги – при порівнянні груп неемігрантів та емігрантів ($p < 0,05$) і емігрантів та реемігрантів ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Структура ступенів тривожності в емігрантів та реемігрантів

Ступінь тяжкості	Неемігранти		Емігранти		Реемігранти		p*	p**	p***
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Психогенні депресивні розлади									
Відсутній	26	37,7	11	16,2	16	23,9	<0,01	<0,05	<0,01
Легкий	19	27,5	10	14,7	13	19,4			
Середній	12	17,4	18	26,5	29	43,3			
Тяжкий	12	17,4	29	42,6	9	13,4			
Ендогенні депресивні розлади									
Відсутній	12	18,5	2	3,0	2	3,2	<0,01	<0,05	>0,1
Легкий	21	32,3	15	22,7	24	38,1			
Середній	10	15,4	21	31,8	18	28,6			
Тяжкий	22	33,8	28	42,5	19	30,1			
Органічні депресивні розлади									
Легкий	6	9,4	1	1,6	1	1,6	<0,01	<0,01	<0,01
Середній	32	50,0	10	16,1	15	24,6			
Тяжкий	26	40,6	51	82,3	45	73,8			
Усього	64	100,0	62	100,0	61	100,0			

Примітки: 1) p* – порівняння груп неемігрантів та емігрантів;

2) p** – порівняння груп неемігрантів та реемігрантів;

3) p*** – порівняння груп емігрантів та реемігрантів.

ВИСНОВКИ При дослідженні особливостей тривожності у хворих на депресивні розлади з урахуванням фактора еміграції (рееміграції) було встановлено, що найбільш поширені та найважчі прояви тривожних розладів є у хворих-емігрантів, а найменш поширені та найлегші – серед неемігрантів. Водночас, реемігрантам також притаманний високий рівень тривожності, однак значна виразність астено-депресивних та апато-депресивних проявів у цій групі значною мірою нівелює прояви тривоги. На нашу думку, пояснення цих закономірностей полягає у соціально-психологічних особливостях груп емігрантів та реемігрантів: у перших наявний потужний фактор мотивації продовження роботи за кордоном, що поєднується з природними побоюваннями та хвилюванням щодо можливостей такого продовження у зв'язку з психічним захворюванням. У групі реемігрантів найбільше виражені фрустраційні тенденції у зв'язку із необхідністю адаптації до тяжких суспільно-політичних та економічних умов, що певною мірою нівелює прояви тривожності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Міграція в Україні: факти і цифри / Міжнародна організація з Міграції. – Київ : Представництво МОМ в Україні, 2011. – 7 с.
2. Щорічна доповідь про стан дотримання та захисту прав і свобод людини в Україні Уповноваженого Верховної Ради України з прав людини : Постанова Верховної Ради України від 05.04.2011 року № 3194-VI // *Голос України*. – 2011, № 35. – С. 23–29.
3. Seltén J. P. Incidence of psychotic disorders in immigrant groups to the Netherlands / J. P. Seltén, N. Veen, W. Feller et al. // *British Journal of Psychiatry*. – 2001. – № 178. – P. 367–372.
4. Gavin B. E. The mental health of migrants / B. E. Gavin, B. D. Kelly, A. Lane [et al.] // *Irish Medical Journal*. – 2001. – Vol. 94. – P. 229–230.
5. Lauber C. Patterns of Psychiatric Inpatient Care in Migrants: Results from Switzerland / C. Lauber, B. Lay, W. Rossler // *Swiss Medical Weekly*. – 2006, № 135. – P. 50–56.
6. Иванова М. В. Психическое здоровье мигрантов (клинический, социально-психологический и реабилитационный аспекты) : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.18 / Марина Владимировна Иванова; НИИ психического здоровья СО РАМН. – Томск, 2007. – 205 с.
7. Колянов В. Б. Некоторые особенности психологической адаптации мигрантов [Электронный ресурс] / В. Б. Колянова, В. П. Боряк, Н. В. Барнаш, Л. В. Михайленко // Режим доступа: http://migrocenter.ru/publ/konfer/kavkaz/m_kavkaz030.php
8. Кириленко Я. Интердисциплинарные аспекты миграции [Электронный ресурс] / Я. Кириленко, Е. Чуманская // *Архів Національної бібліотеки ім. В. Вернадського*. – 2011. – Т. 15, № 2 (55). – С. 52–53. Режим доступа: http://archive.nbuv.gov.ua/portal/chem_biol/Tzhp/2011_2/pdf/52-53.pdf
9. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating / M. Hamilton // *British Journal of Medical Psychology*. – 1959. – № 32. – P. 50–55.

Отримано 11.02.15

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

РІВЕНЬ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ В ДІТЕЙ ІЗ ГОСТРОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ЛИХОМАНКОЮ ТА ХРОНІЧНОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

РІВЕНЬ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ В ДІТЕЙ ІЗ ГОСТРОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ЛИХОМАНКОЮ ТА ХРОНІЧНОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ – Визначали рівень церулоплазміну в 155 дітей віком від 4 до 17 років: у 23 – з гострою ревматичною лихоманкою, в 78 – із хронічною ревматичною хворобою серця, у 54 дітей – з одужанням після перенесеної гострої ревматичної лихоманки. Спостерігали підвищення рівня церулоплазміну в сироватці крові у дітей із гострою ревматичною лихоманкою та хронічною ревматичною хворобою серця. Встановлені кореляційні залежності показали, що показник церулоплазміну можна використовувати в якості додаткового маркера активності запального процесу при даних захворюваннях у дітей.

УРОВЕНЬ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА В ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА – Определяли уровень церулоплазмينا в 155 детей в возрасте от 4 до 17 лет: в 23 – с острой ревматической лихорадкой, в 78 – с хронической ревматической болезнью сердца, у 54 детей – с выздоровлением после перенесенной острой ревматической лихорадки. Наблюдалось повышение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови у детей с острой ревматической лихорадкой и хронической ревматической болезнью сердца. Установленные корреляционные зависимости показали, что показатель церулоплазмينا можно использовать в качестве дополнительного маркера активности воспалительного процесса при данных заболеваниях у детей.

CERULOPLASMIN LEVEL IN CHILDREN WITH ACUTE RHEUMATIC FEVER AND CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE – Ceruloplasmin levels were determined in 155 children aged 4 to 17 years: 23 – with acute rheumatic fever, 78 – with chronic rheumatic heart disease in 54 children – with recovery after acute rheumatic fever. Increasing of serum ceruloplasmin in children with acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease was observed. Established correlations showed that the ceruloplasmin levels can be used as an additional marker of inflammatory activity in these diseases in children.

Ключові слова: церулоплазмін, гостра ревматична лихоманка, хронічна ревматична хвороба серця, діти.

Ключевые слова: церулоплазмин, острая ревматическая лихорадка, хроническая ревматическая болезнь сердца, дети.

Key words: ceruloplasmin, acute rheumatic fever, chronic rheumatic heart disease, children.

ВСТУП Церулоплазмін належить до природних метаболітів людини. Це мідевісний глікопротеїн, який виробляється в гепатоцитах та у макрофагах і бере участь у цілій низці біологічних реакцій в організмі людини. Основні функції церулоплазміну пов'язані з регуляцією обміну міді в крові та органах; ферооксидазною активністю; антиоксидантними властивостями; участю у запальних процесах; регуляцією рівня біогенних амінів в організмі [1, 2].

Металопротеїни трансферин та церулоплазмін відіграють важливе значення в антиоксидантному захисті. Вони регулюють утворення вільних радикалів, зв'язуючи іони металів змінної валентності, перешкоджають їх втягненню в реакції Фентона [3]. А можливість оксиду азоту розширювати судини залежить

від балансу між його продукцією та реактивними формами кисню в судинній стінці.

Ключове значення в антиоксидантному захисті відіграє супероксиддисмутаза (СОД), яка каталізує дисмутацію токсичного супероксиду в менш токсичні кисень і пероксид водню [4]. Проте, якщо СОД є основним внутрішньоклітинним антиоксидантом, то церулоплазмін свою антиоксидантну функцію виконує в плазмі крові [1]. Антиоксидатні властивості церулоплазміну є дещо нижчими, ніж у СОД. Володіючи високою фероксидазною активністю, церулоплазмін попереджає неферментативні реакції, які дають початок вільним радикалам і подальшому розвитку перекисного окиснення ліпідів [5].

Зниження рівня церулоплазміну спостерігається при хворобі Коновалова–Вілсона, хворобі Паркінсона, нефротичному синдромі, деяких неврологічних захворюваннях. Встановлено, що рівень церулоплазміну підвищується при низці запальних інфекційних процесів (пневмонії, туберкульозі); аутоімунних захворюваннях (ревматоїдному артриті, неспецифічному виразковому коліті); онкологічних процесах; вагітності, кардіологічних станах (гострому коронарному синдромі) [1].

Метою нашої роботи було визначити зміни рівня церулоплазміну в дітей із гострою ревматичною лихоманкою (ГРЛ) та хронічною ревматичною хворобою серця (ХРХС) та можливості його використання як маркера активності запального процесу при даних захворюваннях.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 155 дітей віком від 4 до 17 років: у 23 з них було встановлено ГРЛ, у 78 – ХРХС, у 54 дітей в анамнезі була перенесена ГРЛ. При ретельному клініко-лабораторно-інструментальному дослідженні даних формування вади серця не було виявлено, що дало змогу вважати цю групу дітей з ГРЛ, одужанням. У контрольну групу увійшло 30 практично здорових дітей. Основну, контрольну групу та групу порівняння зіставили за віком і статтю.

Діагностику ГРЛ проводили за критеріями Киселя–Джонса (в модифікації Асоціації ревматологів України, 2004), ХРХС – за наявності вади серця чи після-запального крайового фіброзу стулок клапанів серця, що сформувались після перенесеної ГРЛ.

Критеріями включення дітей у контрольну групу була відсутність гострих та хронічних соматичних захворювань на момент обстеження.

Усі діти основної, контрольної груп та групи порівняння були включені в дослідження за умови інформованої згоди батьків на участь їх дітей у обстеженні.

Для оцінки клінічного перебігу захворювання вивчали симптоматику в динаміці хвороби з урахуванням фізикальних даних, результатів загального аналізу крові, сечі, біохімічного дослідження крові (визначення рівня глюкози, загального білка, його

фракцій, білірубину, креатиніну, сечовини, аланінами-нотрансферази, аспаратамінонотрансферази, лужної фосфатази загальноприйнятими методами, СРБ, антистрептолізину-О (АСЛ-О), серомукоїдів, сіалових кислот (метод Гесса). Для визначення активності запального процесу та стану антиоксидантного захисту проводили визначення рівня церулоплазміну за методикою Равіна [6].

Рівень фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) виявляли методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням калібрувальних кривих.

Статистичні дані цитуються з докторської дисертації О. Р. Боярчук "Клініко-патогенетичні аспекти перебігу ревматичної хвороби у дітей, оптимізація методів лікування та профілактики", яку захистила в 2013 році. У дисертаційній роботі статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням пакета прикладних статистичних програм "Microsoft Exel 2003", "Statistica 6.0". При нормальному розподілі вибірки розраховували середню величину M і середню помилку m , отримані дані опрацьовували методом варіаційної статистики. Для порівняння середніх величин застосовували критерій Стьюдента (t). За достовірність результатів брали відмінність при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз (r) здійснювали з обчисленням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дітей з ГРЛ встановлено вірогідне підвищення рівня церулоплазміну ($449,22 \pm 23,66$ мг/л проти ($233,53 \pm 9,54$) мг/л у дітей контрольної групи, $p < 0,001$ (рис. 1). Виявлено сильну пряму кореляційну залежність між рівнем церулоплазміну та кількістю лейкоцитів ($r = 0,85$, $p < 0,001$), сильну пряму кореляційну залежність між рівнем церулоплазміну та показником ШОЕ ($r = 0,78$, $p < 0,001$) та середню пряму кореляційну залежність між рівнем церулоплазміну та показниками серомукоїду ($r = 0,60$, $p < 0,01$). У дітей з ГРЛ також встановлено вірогідний ($p < 0,05$) прямий се-

редній кореляційній зв'язок між ФНП- α та показниками церулоплазміну ($r = 0,64$).

Виявлені залежності показують, що показник церулоплазміну може слугувати додатковим критерієм для визначення активності запального процесу в дітей з ГРЛ.

У дітей з одужанням після перенесеної ГРЛ рівень церулоплазміну становив ($294,79 \pm 9,23$) мг/л, що перевищує середній показник контрольної групи ($233,53 \pm 9,54$) мг/л, $p < 0,001$, проте значно менше за показник у дітей з ГРЛ ($449,22 \pm 23,66$) мг/л, $p < 0,001$, що може вказувати на те, що зміни церулоплазміну можуть бути пов'язані не лише з активністю запального процесу, але можуть вказувати на стан антиоксидантного захисту, так як він належить до групи антиоксидантних ферментів, які свою функцію виконують в плазмі крові [1].

У дітей з ХРХС виявлено вірогідне зростання рівня церулоплазміну порівняно з контрольною групою (відповідно ($381,44 \pm 11,76$) мг/л проти ($233,53 \pm 9,54$) мг/л, $p < 0,001$) (рис. 2). Встановлено залежність рівня церулоплазміну від стадії ХРХС у дітей. В неактивній стадії показник становив ($365,35 \pm 12,43$) мг/л, в активній стадії – ($402,52 \pm 12,74$) мг/л, $p < 0,05$, що вказує на те, що показник церулоплазміну може слугувати додатковим критерієм активності запального процесу в дітей з ХРХС.

Таким чином, церулоплазмін, як гострофазовий білок, реагує на інфекційно-запальні процеси, що і зумовило його зростання у наших пацієнтів, особливо у дітей з ГРЛ.

На можливість використання показника церулоплазміну для діагностики активності патологічного процесу вказують й інші дослідники [7].

Експериментальні дослідження довели, що церулоплазмін, який продукується макрофагами, має захисну дію при запальних захворюваннях кишків [8]. Бактерицидну активність церулоплазміну пов'язують з фероксидазою. Протизапальна дія білка значною мірою зумовлена його антиоксидантними властиво-

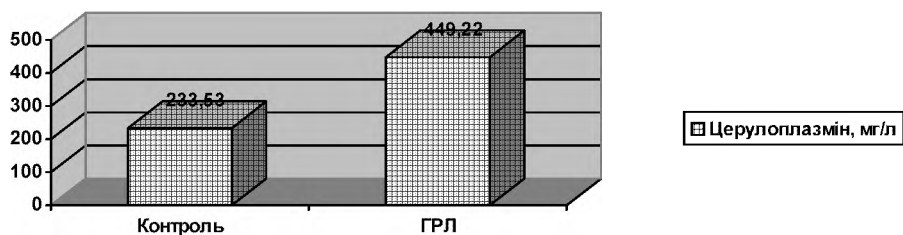


Рис. 1. Середній показник вмісту церулоплазміну в сироватці крові у дітей з ГРЛ.

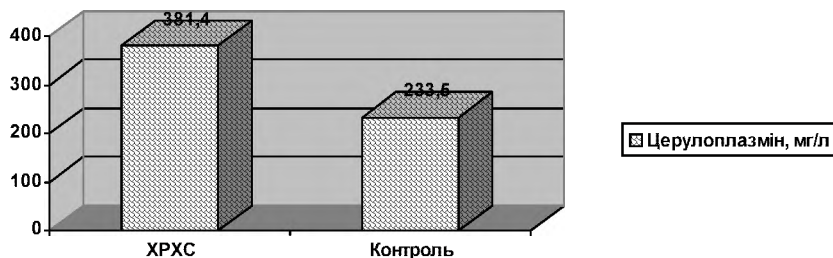


Рис. 2. Середній показник вмісту церулоплазміну в сироватці крові у дітей з ХРХС.

стями. Результати досліджень останніх років довели, що церулоплазмін є інгібітором мієлопероксидази, ензиматична активність якої зумовлює вироблення сильних прооксидантів, які потенційно можуть пошкодити тканини в місцях запалення та інфекції [9].

Вказується, що церулоплазмін є інтерлейкін-6-залежним реактантом гострофазної реакції крові [1]. У нашому дослідженні ми показали, що рівень церулоплазміну також корелює з вмістом іншого прозапального цитокіну, а саме ФНП- α .

Очевидно, що зростання рівня церулоплазміну в дітей з ГРЛ та ХРХС має захисне значення, яке зумовлене його як бактерицидною активністю, так і антиоксидантними властивостями. Слід зазначити, що зникнення симптомів ревматоїдного артриту під час вагітності пов'язують з багатьма факторами, у тому числі, із підвищеним рівнем церулоплазміну [1, 10]. Останні дослідження також показали, що церулоплазмін може бути предиктором розвитку преєклампсії під час вагітності [11].

ВИСНОВКИ У дітей з ГРЛ та ХРХС спостерігається підвищення рівня церулоплазміну в сироватці крові. Встановлені кореляційні залежності показали, що показник церулоплазміну можна використовувати в якості додаткового маркера активності запального процесу в дітей з ГРЛ та ХРХС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ващенко В. И. Биология и фармакология церулоплазмина: от эксперимента до лекарственной терапии / В. И. Ващенко, Т. Н. Ващенко // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2008. – Т. 6. – № 1. – С. 31–44.
2. Роль церулоплазмина при развитии неопластических процессов / Т. П. Вавилова, Ю. Н. Гусарова, О. В. Королева, А. Е. Медведев // *Биомед. химия*. – 2005. – Т. 51, вып. 3. – С. 263–275.
3. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков [и др.]. – М. : "Слово", 2006. – 556 с.
4. Campana F. Topical superoxide dismutase reduces post-irradiation breast cancer fibrosis / F. Campana // *J. Cell. Mol. Med.* – 2004. – N 8 (1). – P. 109–116.
5. Закирова А. Н. Клинико-гемодинамические эффекты антиоксиданта церулоплазмина у больных ИБС / А. Н. Закирова // *Терапевтический архив*. – 1995. – Т. 67, № 4. – С. 33–35.
6. Биохимические методы исследования в клинике [под ред. А. А. Покровского]. – М. : Медицина, 1969. – 190 с.
7. Гаріян Т. В. Клініко-патогенетичне обґрунтування методів вторинної профілактики у дітей з перинатальними факторами ризику алергічних захворювань : дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.10 "Педіатрія" / Т. В. Гаріян. – Тернопіль, 2007. – 184 с.
8. Protective role of macrophage-derived ceruloplasmin in inflammatory bowel disease / B. Bakhautdin, M. Febbraio, C. A. Motte [et al.] // *Gut*. – 2013. – 62 (2). – P. 209–219.
9. Bakhautdin B. Ceruloplasmin has two nearly identical sites that bind myeloperoxidase / B. Bakhautdin, G. E. Bakhautdin, P. L. Fox // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2014. – 453 (4). – P. 722–727.
10. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study / Y. A. de Man, R. J. Dolhain, F. E. van de Geijn [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – N 59(9). – P. 1241–1248.
11. Serum cholesterol and ceruloplasmin levels in second trimester can predict development of pre-eclampsia / M. Dey, D. Arora, N. Narayan, R. Kumar // *North American Journal of Medical Sciences*. – 2014. – Vol. 5, No. 1. – P. 41–46.

Отримано 27.02.2015

УДК 616.33/342-002-008.97:579.835.12(575.1)

©Д. А. Далимова¹, А. Абдурахимов¹, Ш. А. Юсупов², Ш. У. Турдикулова³
 Институт биоорганической химии Академии Наук Республики Узбекистан¹
 Самаркандский государственный медицинский институт²
 Учебно-экспериментальный Центр высоких технологий³

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИ ГЕНОТИПОВ *VAC*A И *CAG*A БАКТЕРИИ *HELICOBACTER PYLORI* С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В УЗБЕКИСТАНЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИ ГЕНОТИПОВ *VAC*A И *CAG*A БАКТЕРИИ *HELICOBACTER PYLORI* С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В УЗБЕКИСТАНЕ – Целью исследования являлось изучение ассоциации генотипов *vacA* и *cagA* *H. pylori* с гастроудоденальными заболеваниями в Узбекистане. В качестве материала для исследования были использованы образцы биопсии и желудочного сока, полученные у 102 больных с различными патологиями: 46 – с хроническим эрозивным гастритом (ХЕГ), 36 – с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и 20 – с раком желудка (РЖ). Статистический анализ частот комбинаций аллелей *s* и *m* показал статистически значимое увеличение частоты встречаемости генотипа *s1m1* у больных РЖ, по сравнению с пациентами с ХЕГ; *s1m2* – у больных ЯБДПК по сравнению с ХЕГ. *Cag+* генотип у пациентов с ЯБДПК и РЖ встречался достоверно чаще по сравнению с пациентами с ХЕГ. Таким образом, генотипирование аллельных вариантов *vacA* и *cagA* *H. pylori* целесообразно включать в скрининговые программы профилактики рака желудка и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в Узбекистане.

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОЦІАЦІЇ ГЕНОТИПІВ *VAC*A І *CAG*A БАКТЕРІЇ *HELICOBACTER PYLORI* З ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ В УЗБЕКИСТАНІ – Метою дослідження стало вивчення асоціації генотипів *vacA* і *cagA* *H. pylori* з гастроудоденальними захворюваннями в Узбекистані. Матеріалом для дослідження слугували 102 зразки біопсії та шлункового соку в пацієнтів з різноманітною патологією, а саме: 46 – хворі на хронічний ерозивний гастрит (ХЕГ), 36 – на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки (ВХДПК) та 20 – з раком шлунка (РШ). Статистичний аналіз частоти комбінацій алелів *s* та *m* показав, що генотип *s1m1* достовірно частіше зустрічається у хворих на РШ, порівняно з пацієнтами з ХЕГ; *s1m2* – частіше зустрічається у хворих з ВХДПК порівняно з ХЕГ. Генотип *cag+* достовірно частіше характерний для пацієнтів з ВХДПК та РШ, ніж для пацієнтів з ХЕГ. Таким чином, генотипування алельних варіантів *vacA* і *cagA* *H. pylori* доцільно включати у скринінгові програми профілактики раку шлунка та виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в Узбекистані.

INVESTIGATION OF ASSOCIATION OF *VAC*A AND *CAG*A GENOTYPES OF *HELICOBACTER PYLORI* WITH GASTRODUODENAL DISEASES IN UZBEKISTAN – The aim of our investigation is to study the association of *VacA* and *CagA* *H. pylori* genotypes and gastro-duodenal diseases in Uzbekistan. We investigated 102 samples of biopsy and gastric juice of patients with GIT pathology: 46 patients with erosive gastritis, 36 – had peptic ulcer of duodenum, 20 – stomach cancer. Analysis of frequency combinations of alleles *s* and *m* showed, that *s1m1* genotype is characteristic rather for patients with stomach cancer, then for patients with erosive gastritis; *s1m2* genotype is frequent in patients with peptic ulcer of duodenum comparative with erosive gastritis. Statistically proved that genotype *Cag+* is characteristic more for patients with peptic ulcer of duodenum and stomach cancer than for cases of erosive gastritis. As one can see the genotyping of *VacA* and *CagA* *H. pylori* could be included advisable to screening programs for prevention of stomach cancer and peptic ulcer of duodenum in Uzbekistan.

Ключевые слова: генотип, бактерии, *Helicobacter pylori*, гастроудоденальные заболевания.

Ключові слова: генотип, бактерії, *Helicobacter pylori*, гастроудоденальні захворювання.

Key words: genotype, bacteria, *Helicobacter pylori*, gastroduodenal diseases.

ВСТУПЛЕНИЕ Грамотрицательная бактерия *Helicobacter pylori* является весьма успешным патогеном персистентно колонизирующим слизистую оболочку желудка человека [1, 2] и на сегодняшний день остается одной из самых распространенных инфекций человека во всем мире [3]. Согласно некоторым данным 50 % населения земного шара инфицированы *Helicobacter pylori* [4], и её распространенность оценивается примерно 25 % в развитых странах и более 80 % в развивающихся странах [5, 6].

При отсутствии антибактериальной терапии, *H. pylori* может персистировать в желудке человека в течение многих десятилетий или даже в течение всей жизни [1]. Для штаммов *Helicobacter pylori* характерна выраженная генетическая гетерогенность, которая может обуславливать разные клинические последствия персистенции этих бактерий. Большинство инфицированных *H. pylori* не имеют клинических проявлений инфекции, т. е. являются бессимптомными носителями данной бактерии или имеют только легкую форму патологии в виде гастрита. Однако только в определенной части инфицированных колонизация слизистой оболочки желудка *H. pylori* может быть причиной возникновения язвенной болезни, а также аденокарциномы желудка и первичной В-клеточной лимфомы [7]. Вариация клинических проявлений геликобактерной инфекции обусловлена многими факторами, включающими сложное взаимодействие между иммунной системой организма, вирулентными факторами возбудителя и нишевыми характеристиками слизистой оболочки желудка [8]. В *H. pylori* было выявлено несколько потенциальных маркеров патогенности, некоторые из которых, вероятно связаны с более тяжелыми клиническими исходами инфекции [7]. Исследования последних лет выявили ряд генов, которые могут играть роль в патогенезе *H. pylori*, такие как *cagA*, *vacA*, *iceA* и *babA* [9]. Гены *vacA* (вакуолизирующий цитотоксинассоциированный ген) и *cagA* (цитотоксинассоциированный ген А) являются наиболее вирулентными генами, которые имеют решающее значение в формировании поражений слизистой оболочки желудка: оба этих гена принимают участие в колонизации и модуляции воспалительной реакции и в развитии воспалительных изменений, язвенной болезни желудка и карциномы [9].

Исследование, направленное на поиск генетических ассоциаций генотипов *H. pylori* с гастроудоденальными заболеваниями в разных этнических группах, могут приводить к неоднозначным выводам, что указывает на необходимость с осторожностью переносить результаты, полученные на одной этнической группе, на другие популяции.

Целью нашего исследования являлось изучение ассоциации генотипов *vacA* и *cagA* *H. pylori* с гастроудоденальными заболеваниями в Узбекистане.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ В качестве материала для исследования были использованы образцы биопсии и желудочного сока, полученные у больных с различными патологиями гастроэнтерологической этиологии. Всего в работе было использовано 102 образца, из них 46 – с хроническим эрозивным гастритом (ХЕГ), 36 – с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и 20 – с раком желудка (РЖ).

Из собранных материалов методом нуклеосорбции была выделена геномная ДНК и были амплифицированы ген *saqA*, *s* и *m* области гена *vacA* с помощью полимеразной цепной реакции на ДНК амплификаторе PCR system 9700 (Applied Biosystems, USA). ПЦР проводили с использованием набора GenPak[®] PCR core (ISOGENE, Россия). Условия ПЦР были следующими: для *saqA*: 95 °C – 5 мин, затем 35 циклов: 95 °C – 45 с, 58 °C – 1 мин и 72 °C – 40 с, заключительный цикл – 72 °C – 3 мин; для *s* и *m* областей гена *vacA*: 95 °C – 5 мин, затем 35 циклов: 95 °C – 1 мин, 55 °C – 1 мин и 72 °C – 1 мин, заключительный цикл – 72 °C – 5 мин. Полученные ПЦР продукты разделяли методом электрофореза в 2 % агарозном геле (Helicon, Россия) в последующем окрашивали бромидом этидия и визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете при помощи трансиллюминатора "WiseDoc WGD-30" (DAIHAN, Корея). Интерпретацию генотипов проводили на основании различных картин бэндов на электрофореграмме: *saqA*⁺ – 349

п.н. *saqA*⁻ – отсутствие ПЦР продукта, *s*1 – 259 п.н., *s*2 – 286 п.н., *m*1 – 570 п.н., *m*2 – 645 п.н.

Оценку достоверности различий по частотам генотипов *H. pylori* между группами пациентов проводили с использованием точного критерия Фишера (Fisher exact test). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ Результаты генотипирования представлены в таблице 1. Сравнительный статистический анализ встречаемости *vacAs1* генотипа между группами пациентов с ХЕГ и ЯБДК не выявил статистически значимых различий ($p=0,779$ по точному тесту Фишера). Однако в группе больных с РЖ было выявлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости генотипа *s*1 (100 %) по сравнению с группой пациентов с ХЕГ (78,3 %) ($p=0,026$ точному тесту Фишера).

Так же мы проанализировали комбинации аллелей сигнального и среднего участков *vacA* гена (рис. 1). В нашем исследовании генотип *s*1*m*1 встречался у 39 % больных с хроническим эрозивным гастритом, в 16,7 % случаев в группе больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и у 90 % больных раком желудка. В то время как комбинация *s*1*m*2 была обнаружена у 39; 66,7, и 10 % пациентов с ХЕГ, ЯБДК и РЖ соответственно. Следует также отметить что генотипы *s*2*m*1 и *s*2*m*2 полностью отсутствовали в группе больных РЖ (рис. 2, 3).

Таблица 1. Результаты генотипирования аллельных вариантов *vacA* и *saqA* *Helicobacter pylori* у больных с хроническим эрозивным гастритом, раком желудка и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Генотип	Хронический эрозивный гастрит (n=46)	ЯБДК (n=36)	РЖ (n=20)
<i>s</i> 1	36 (78,3 %)	30 (83,3 %)	20 (100 %)
<i>s</i> 2	10 (21,7 %)	6 (17,7 %)	0 (0 %)
<i>m</i> 1	22 (47,8 %)	8 (22,2 %)	18 (90 %)
<i>m</i> 2	24 (52,2 %)	28 (77,8 %)	2 (10 %)
<i>s</i> 1 <i>m</i> 1	18 (39 %)	6 (16,7 %)	18 (90 %)
<i>s</i> 1 <i>m</i> 2	18 (39 %)	24 (66,7 %)	2 (10 %)
<i>s</i> 2 <i>m</i> 1	4 (9 %)	2 (5,6 %)	0
<i>s</i> 2 <i>m</i> 2	6 (13 %)	4 (11 %)	0
<i>saqA</i> ⁺	24 (52 %)	31 (86 %)	16 (80 %)
<i>saqA</i> ⁻	22 (48 %)	5 (14 %)	4 (20 %)

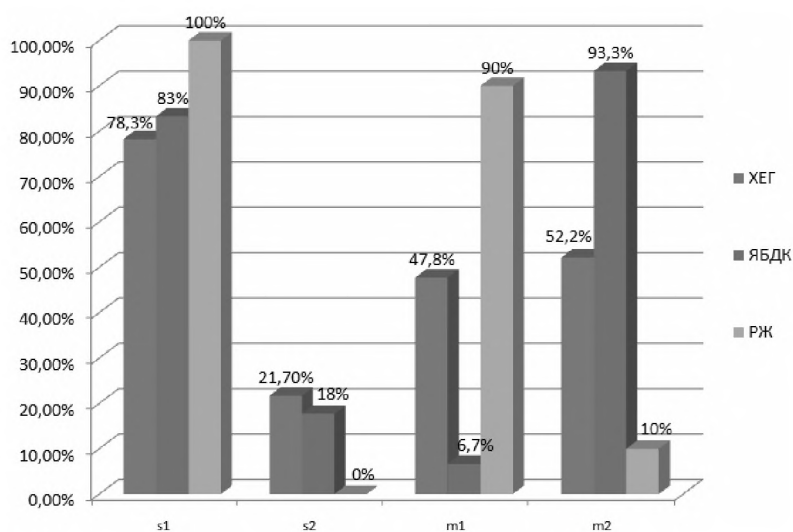


Рис. 1. Распределение вариантов генотипов *vacA* *H. pylori* у пациентов с ХЕГ, ЯБДК и РЖ.

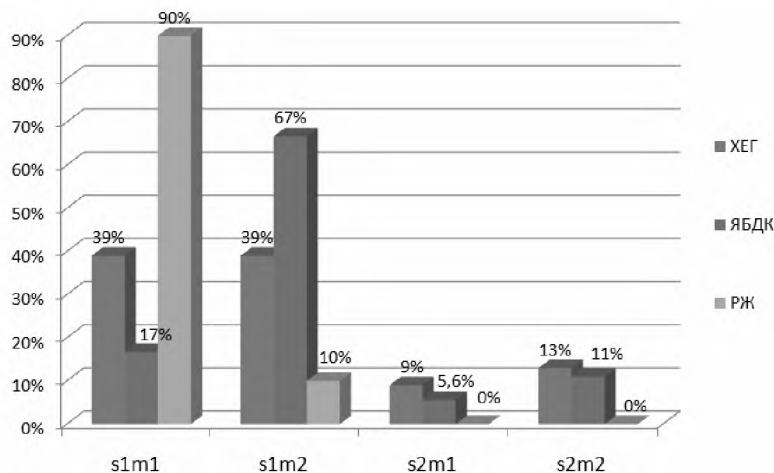


Рис. 2. Распределение комбинации аллелей сигнального и среднего участков гена *vacA* у больных ХЕГ, ЯБДК и РЖ.

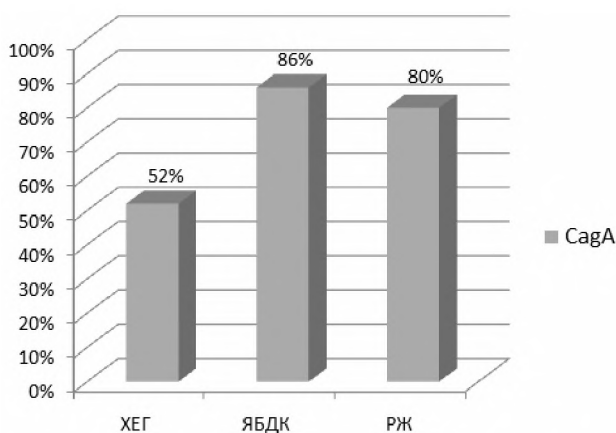


Рис. 3. Распределение генотипа *sagA*⁺ *H. pylori* у больных ХЕГ, ЯБДК и РЖ.

Статистический анализ частот комбинаций аллелей *s* и *m* показал статистически значимое увеличение частоты встречаемости генотипа *s1m1* у больных РЖ по сравнению с пациентами с ХЕГ ($p=0,0034$ по точному тесту Фишера). Также было выявлено статистически достоверное увеличение встречаемости генотипа *s1m2* у больных ЯБДК по сравнению с ХЕГ. Анализ *sagA*⁺ и *sagA*⁻ генотипов у исследованных групп пациентов выявил статистически достоверное увеличение частоты встречаемости *sagA*⁺ генотипа у пациентов с ЯБДК и РЖ по сравнению с пациентами ХЕГ ($p=0,0018$ по точному тесту Фишера).

Наше исследование показало статистически значимую ассоциацию *s1m1* генотипа *H. pylori* и раком желудка в популяции Узбекистана, что согласуется с предыдущими исследованиями [10, 11].

Ассоциация между генотипом *s1m1* *H. pylori* и ЯБДК была продемонстрирована в популяции Германии [12] и Голландии [13]. Другие исследования, проведенные в Китае [14, 15] не выявили никакой ассоциации между *vacA* генотипами и ЯБДК. Однако в нашем исследовании с ЯБДК оказался ассоциирован генотип *s1m2*. Следует отметить, что в популяции Ирана была также выявлена ассоциация генотипа *s1m2* *H. pylori* и ЯБДК [16]. В свете этого любопытно отметить историческую и географическую

близость Узбекистана и Ирана, что может указывать на филогенетическую общность штаммов *H. pylori*, циркулирующих в этих странах и как следствие может объяснить общность ассоциаций с гастроудоденальными патологиями. Результаты нашего исследования также логически согласуются с тем фактом, что штаммы *H. pylori* с генотипом *vacA s1m1* и *vacA s1/m2* имеют максимальный и средний уровень секреции цитотоксина, соответственно, тогда как штамм *H. pylori* с генотипом *vacAs2/m2* проявляет незначительную токсическую активность [17]. Выявленная нами ассоциация *sagA* генотипа *H. pylori* с ЯБДК и РЖ согласуется с данными о том, что *sagA*⁺ and *sagA*⁻ штаммы *H. pylori* существенно различаются по своей биологии. *SagA*⁺ штаммы являются гораздо более интерактивными с организмом хозяина, способны внедрять белок *sagA* в эпителиальные клетки [18, 19] и индуцировать более глубокий тканевой ответ. Кроме того *sagA* усиливает пролиферацию эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта путем активации внутриклеточного сигнального пути Wnt [20], что может объяснить повышенный риск развития РЖ.

Таким образом, результаты нашего исследования указывают на целесообразность включения генотипирования аллельных вариантов *vacA* и *sagA* *H. pylori* в скрининговые программы профилактики РЖ и ЯБДК в Узбекистане.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scott-Algood H. M. Helicobacter pylori Persistence: An overview of interactions between *H. pylori* and host immune defenses / H. M. Scott-Algood, T. L. Cover // Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 19. – P. 597–613.
2. Kenneth E. L. Helicobacter pylori Infection / E. L. Kenneth // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 1597–1604.
3. Prevalence and clinical relevance of Helicobacter pylori *cagA* and *vacA* genes in Lebanese patients with gastritis and peptic ulcer disease / E-Khayat A. E., A. M. Soweid, M. Kattar [et al.] // J. Infect. Dev. Countries. – 2007. – Vol. 1. – P. 55–61.
4. Windsor H. M. Bacteriology and taxonomy of Helicobacter pylori / H. M. Windsor, J. O'Rourke. Gastroenterol Clin North Am. – 2000. – Vol. 29(3). – P. 633–648.
5. Jafarzadeh A. Specific serum immunoglobulin G to *H. pylori* and *cagA* in healthy children and adults (South-East of Iran) / A. Jafarzadeh, M. T. Rezayati, M. Nemati // World. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13. – P. 3117–3121.

6. *Helicobacter pylori* cagA, iceA and vacA genotypes in patients with gastric cancer in Taiwan / H. J. Lin, C. L. Perng, W.C. Lo [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10. – P. 2493–2497.
7. *Helicobacter pylori* genotypes in Lithuanian patients with chronic gastritis and duodenal ulcer / J. Miculeviciene, H. Calkauskas, L. Jonaitis [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2008. – Vol. 44. – P. 449–454.
8. Association of *H. pylori* cagA and vacA genotypes and IL-8 gene polymorphisms with clinical outcome of infection in Iranian patients with gastrointestinal diseases / E. Kamali-Sarvestani, A. Bazargani, M. Masoudian [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 5205–5210.
9. Yoshio Yamaoka. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors / Yoshio Yamaoka // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010 Nov. – Vol. 7(11). – P. 629–641.
10. Heterogeneity in the *Helicobacter pylori* vacA and cagA genes: association with gastroduodenal disease in South Africa? / M. Kidd, A. J. Lastovica, J. C. Atherton, J. A. Louw // *Gut.* – 1999. – Vol. 45. – P. 499–502.
11. The *Helicobacter pylori* vacA s1, m1 genotype and cagA is associated with gastric carcinoma in Germany / S. Miehke, C. Kirsch, K. Agha-Amiri [et al.] // *Int J Cancer.* 2000 Aug 1. – Vol. 87(3). – P. 322–327.
12. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori* / J. C. Atherton, R. M. J. Peek, K. T. Tham [et al.] // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 112. – P. 92–99.
13. Clinical relevance of the cagA, vacA, and iceA status of *Helicobacter pylori* / L. J. Van Doorn, C. Figueiredo, R. Sanna [et al.] // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol. 115. – P. 58–66.
14. Regional Variation among vacA Alleles of *Helicobacter pylori* in China / J. Wang, van L.-J. Doorn, P. A. Robinson [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – Vol. 41 (5). – P. 1942.
15. Distribution of Distinct vacA, cagA and iceA Alleles in *Helicobacter pylori* in Hong Kong / B. C. Y. Wong, Y. Yin, D. E. Berg [et al.] // *Helicobacter.* – 2001. – Vol. 6 (4). – P. 317.
16. Abbas Doosti and Pooria Ghasemi-Dehkordi. *Helicobacter pylori* vac A Genotypes in Shahrekordian (Iran) *H. pylori*-Positive Patients // *Research Journal of Biological Sciences.* – 2009. – Vol. 4. – P. 11–15.
17. Cover T. L. Purification and characterisation of the vacuolating toxin from *Helicobacter pylori* / T. L. Cover, M. J. Blaser // *J. Biol. Chem.* – 1992. – Vol. 267. – P. 10570–10575.
18. Translocation of *Helicobacter pylori*: CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion / S. Odenbreit, J. Puls, B. Sedlmaier [et al.] // *Science.* – Vol. 2000. – Vol. 287. – P. 1497–1500.
19. Gordon D. CagA protein from *Helicobacter pylori* is a Trojan Horse to epithelial cells / D. Gordon // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 118(5). – P. 817.
20. *H. pylori* virulence factor CagA increases intestinal cell proliferation by Wnt pathway activation in a transgenic zebrafish model Dis / James T. Neal, Tracy S. Peterson, Michael L. Kent, Karen Guillemin // *Model. Mech.* – 2013. – Vol. 6. – P. 802–810.

Отримано 19.02.15

УДК 616.12-009.72-058.84-073

®В. М. Погорелов, Б. О. Шелест, О. В. Зайцева
Харківський національний медичний університет

ЕНЕРГЕТИЧНИЙ МЕТАБОЛІЗМ ІШЕМІЇ МІОКАРДА ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ

ЕНЕРГЕТИЧНИЙ МЕТАБОЛІЗМ ІШЕМІЇ МІОКАРДА ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ – У 65 пацієнтів із хронічним легеневим серцем та ішемією міокарда, що отримували комплексну терапію, з яких 39 хворим додатково включали мільдоній (основна група), досліджували внутрішньосерцеву гемодинаміку, гази крові, цитокіни, а також динаміку оксиду азоту, ендотеліну-1 та тромбоцитарно-судинний гемостаз. Після проведеного лікування відзначалося зниження тиску в легеневій артерії, підвищення відсотка фракції викиду, зменшення частоти серцевих скорочень. Поліпшення показників гемодинаміки супроводжувалося зниженням рівня ендотеліну-1, інтерлейкіну-1 β , фактора некрозу пухлини, агрегаційної здатності тромбоцитів та підвищенням рівня оксиду азоту. Отримана позитивна клініко-лабораторна динаміка була більше виражена в основній групі, ніж у групі порівняння.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ ИШЕМИИ МИОКАРДА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ – У 65 пациентов с хроническим легочным сердцем и ишемией миокарда, что получали комплексную терапию, из которых 39 больным дополнительно включали мильдоний (основная группа), исследовали внутрисердечную гемодинамику, газы крови, цитокины, а также динамику оксида азота, эндотелина-1 и тромбоцитарно-сосудистый гемостаз. После проведенного лечения отмечалось снижение давления в легочной артерии, повышение процента фракции выброса, уменьшение частоты сердечных сокращений. Улучшение показателей гемодинамики сопровождалось снижением уровня эндотелина-1, интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли, агрегационной способности тромбоцитов и повышением уровня оксида азота. Полученная положительная клинико-лабораторная динамика была более выражена в основной группе, чем в группе сравнения.

ENERGETIC METABOLISM OF MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY HEART AND ITS CORRECTION – The study involved 65 patients with chronic pulmonary heart together with myocardial ischemia treated by pentoxifylline (group of comparison) and pentoxifylline in combination with meldonium (main group – 39 patients). There were studied rates of intracardiac hemodynamics, gas composition of the blood, ventilation lung function, cytokine profile, and changes of endothelin-1 and platelet-vascular hemostasis. After the treatment, there was a decrease in pulmonary artery pressure, increase percent of ejection fraction, a decrease in the heart rate, and increase in the volume forced expiratory for the first second. Improvement of hemodynamic performance was accompanied by a decrease in the level of endothelin-1, interleukin-1 β , tumor necrosis factor and platelets aggregation ability. There was a trend to increase of interleukin-4. Received positive clinical and laboratory dynamics was more in main group. These indicators were more pronounced in the main group than in the comparison one.

Ключові слова: ішемія міокарда, хронічне легеневе серце, мільдоній.

Ключевые слова: ишемия миокарда, хроническое лёгочное сердце, мильдоний.

Key words: myocardial ischemia, chronic pulmonary heart, meldonium.

ВСТУП Розповсюдження хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) неухильно призводить до розвитку хронічного легеневого серця (ХЛС) і його

ускладнень, таких, як ішемія міокарда [1–4]. А чергове загострення ХОЗЛ призводить до погіршення газообміну, що потенційно спричиняє гіперкапнію, зниження периферичного судинного опору. Зменшення ефективної циркуляції крові в малому колі кровообігу (МКК) стимулює продукцію вазоактивних речовин, у тому числі реніну, які підвищують секрецію вазопресину та середній тиск у легеневій артерії (СТЛА). Все це призводить до порушення мікроциркуляції та прогресування ішемії міокарда [3, 4]. Літературні дані й наш клінічний досвід свідчать, що включення у терапію хворих на ХЛС мільдонію супроводжувалося підвищенням рівня оксиду азоту (NO), який регулює впливи на судинну стінку та є медіатором NO-ергічної стрес-лімітуючої системи як коротко, так і довготривалої адаптації при адекватній стрес-реакції. В умовах зниження кровотоку в міокарді виникає порушення утворення енергії і зменшення її запасів. У зв'язку з цим, у мітохондріях кардіоцитів накопичується велика кількість недоокиснених жирних кислот (ЖК), які руйнують клітинні мембрани. Зниження транспорту і окиснення ЖК запускає альтернативний шлях утворення енергії – анаеробний гліколіз [5, 6]. Мільдоній є донатором ендогенного NO, знижує внутрішньоклітинний рівень кальцію та призводить до вазорелаксації. Крім цього, мільдоній підвищує рівень попередників карнітину- γ -бутиробетаїну, який також підсилює синтез NO, що є основним сигнальним медіатором у механізмі вазодилатації ішемізованих судин та опосередковано знижує агрегацію тромбоцитів. Він пригнічує активність γ -бутиробетаїнгідроксилази, знижує біосинтез карнітину та транспорт довголанцюгових ЖК, перешкоджає накопиченню у клітинах недоокиснених ЖК – похідних ацетилкарнітину А, попереджаючи їх негативну дію. Мільдоній відновлює процеси доставки кисню і його споживання в клітинах. Представлені результати дослідження MILSSII пацієнтів з ішемічною хворобою серця, рандомізовані у групі мільдонію і плацебо, показали підвищення фізичного навантаження на 10 % проти 2,4 % у групі плацебо [7–9]. Таким чином, цей лікарський засіб в умовах ішемії міокарда перемикає обмін у клітинах з аеробного на анаеробний гліколіз, підсилює біосинтез NO, який забезпечує та покращує реологію крові й мікроциркуляцію у пошкоджених судинних тканинах хворих ХЛС [4, 6–10]. Метою роботи стала оптимізація лікування ішемії міокарда із застосуванням мільдонію у комплексній терапії хворих на ХЛС.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У терапевтичному відділенні Дорожньої клінічної лікарні станції “Харків” в 2013–2015 рр. під спостереженням перебували 65 хворих на ХЛС з ішемією міокарда. Середній вік хворих складав (65 \pm 5) років. Усі пацієнти одержували загальноприйнятні лікарські засоби. Хворим другої групи (39 чоловік) – додатково до цієї терапії включали мільдоній (Вазопро ®) 1000 мг, який вводили

внутрішньовенно на 10,0 мл ізотонічного розчину з подальшим прийомом його по 600 мг упродовж 6–8 тижнів. Обидві групи хворих на ХЛС з ішемією міокарда порівнювали за статтю, віком, клініко-функціональною формою захворювання.

Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювали за допомогою ЕхоКГ, СТЛА – за допомогою доплерЕхоКГ. Стан газового складу крові оцінювали за показниками $p\text{CO}_2$ і $p\text{O}_2$ в артеріальній крові. Рівень ендотеліну-1 і цГМФ визначали імуноферментним методом. NO синтазу (NOS) та кількість метаболітів NO обчислювали за модифікованим методом, запропонованим О. М. Ковальновою та співавт. [11]. Рівень інтерлейкінів прозапального ІЛ-1 β та протизапального ІЛ-4, фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) визначали імуноферментним методом. Досліджували агрегаційні властивості тромбоцитів, при цьому оцінювали ступінь (%), час (хв) і швидкість агрегації (%/хв). Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакетів ліцензійних програм "Microsoft Office 2003", "Microsoft Excel" та "Statistica".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На тлі проведеної загальної терапії із включенням мельдонію хворим другої групи спостереження зменшувались інтенсивність та частота виникнення кардіалгії,

задишка, слабкість та підйом інтервалу ST до рівня ізолінії та відновлення позитивності зубця T. З цим відмічалось збільшення порогу перенесення фізичного навантаження без помітного для хворого приросту ЧСС. Показники кардіодинаміки у хворих на ХЛС з ішемією міокарда представлено на рисунку 1.

Крім цього, відмічалось зниження тиску в легневій артерії та збільшення відсотка фракції викиду. Все це свідчить, що мельдоній опосередковано діє на рецептори судин, викликає вазодилатацію та покращує газообмін, що представлено на рисунку 2.

Поліпшення клініко-функціональних проявів захворювання пацієнтів із ХЛС та ішемією міокарда супроводжувалося підвищенням рівня цГМФ та зниженням рівня ендотеліну-1. Поряд з цим, відмічалось підвищенням ендогенного оксиду азоту, що представлено на рисунку 3.

До лікування у сироватці крові хворих на ХЛС з ішемією міокарда було виявлено підвищення вмісту ІЛ-1 β , ФНП- α та зниження рівня ІЛ-4, тоді як після лікування, особливо в другій групі, мало місце вірогідне зниження прозапальних ІЛ-1 β та підвищення ІЛ-4. Це свідчить, що загальна терапія і терапія з мельдонієм пригнічують прозапальну дію цитокінів у хворих на ХЛС з ішемією міокарда, що представлено на рисунку 4.

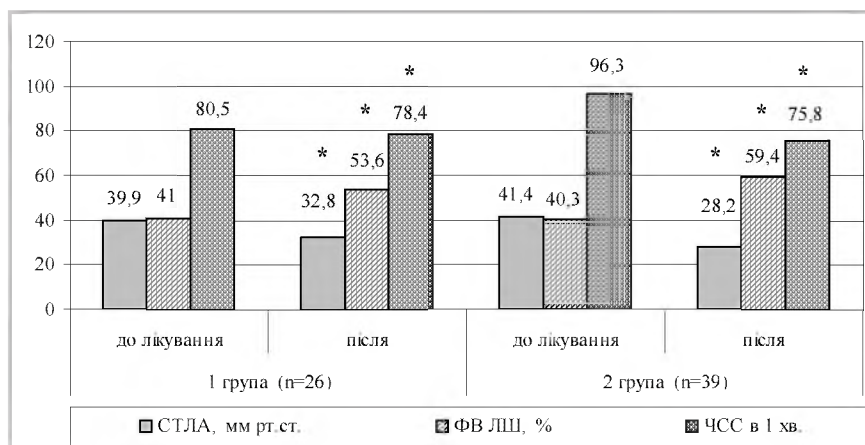


Рис. 1. Динаміка показників гемодинаміки у хворих на ХЛС з ішемією міокарда під впливом мельдонію. Примітка. Відмінності достовірні: * – $p < 0,05$ порівняно з даними до лікування (тут та на рис. 2–5).

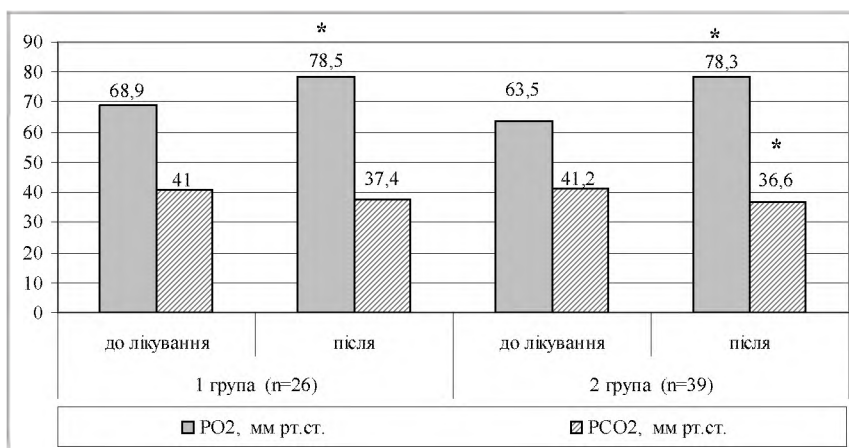


Рис. 2. Динаміка показників газового складу крові у хворих на ХЛС з ішемією міокарда під впливом мельдонію.

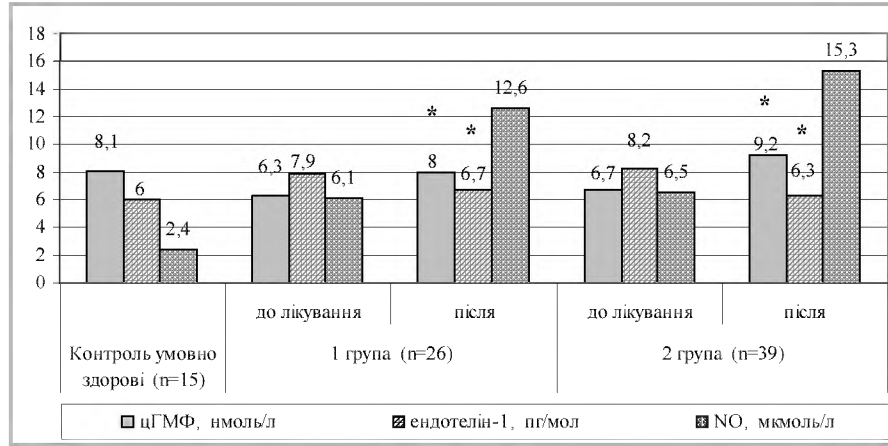


Рис. 3. Динаміка показників цГМФ і ендотеліну-1 в сироватці крові хворих на ХЛС з ішемією міокарда під впливом мельдонію.

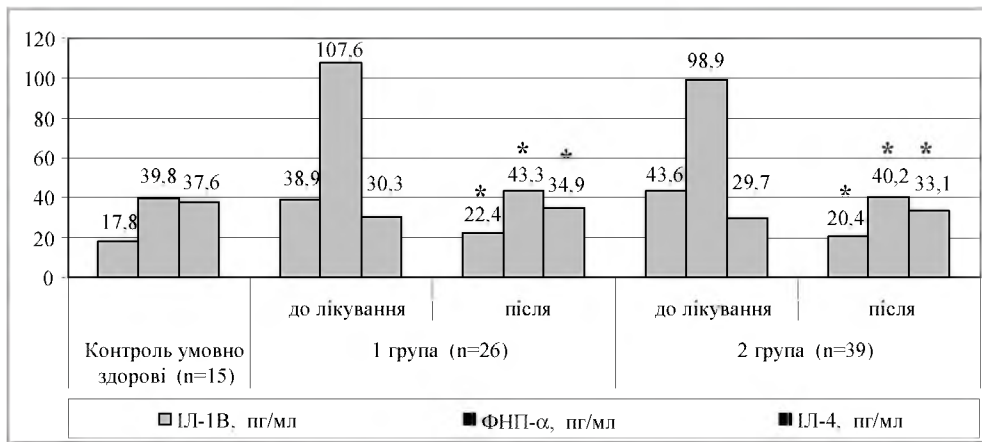


Рис. 4. Динаміка показників цитокінів у сироватці крові хворих на ХЛС з ішемією міокарда під впливом мельдонію.

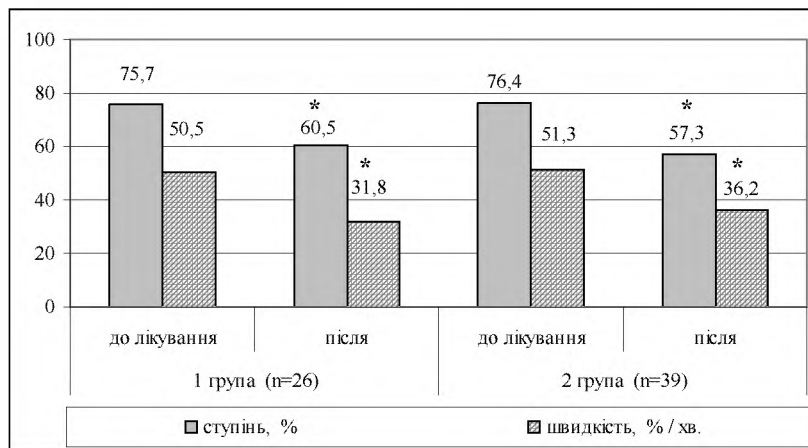


Рис. 5. Динаміка показників АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ХЛС з ішемією міокарда під впливом мельдонію.

Поряд з цим, позитивна клінічна динаміка в першій і другій групах спостереження супроводжувалась зниженням початково підвищеної функціональної активності тромбоцитів і поліпшенням кровообігу, що представлено на рисунку 5.

Таким чином, наведені на рисунках 1–5 цифрові дані, свідчать на користь того, що загальна терапія з мельдонієм свій вплив реалізує через механізми су-

динної релаксації і прозапальної дії та підсилення дезагрегантної активності у хворих на ХЛС з ішемією міокарда.

ВИСНОВКИ 1. Застосування мельдонію у терапії ішемії міокарда хворих на ХЛС супроводжувалося підвищенням відсотка фракції викиду й оксиду азоту та зниженням клінічних проявів ішемії міокарда, що пов'язано із зменшенням тиску в легеневій ар-

терії, поліпшенням кровообігу в судинах та тканинах серця.

2. Клініко-гуморальні та функціональні зміни позитивно характеризують застосування мельдонію у терапії ішемії міокарда хворих на ХЛС як засіб корекції тромбоцитарно-судинного гемостазу та енергетичного обміну.

Перспективи подальших досліджень Зазначені позитивні зміни дають можливість розширити спектр терапії ішемії міокарда хворих на ХЛС. Подальші дослідження будуть ґрунтуватись на підборі оптимальної дози мельдонію у хворих на ХЛС з порушенням ритму серця.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бобров В. О. Адаптаційні ішемічні та реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії / В. О. Бобров, С. К. Кулішов. – Полтава : Дивосвіт, 2004. – 240 с.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких (пересмотр 2011 г.) / пер. с англ.; под ред. А. С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.
3. Корж А. Н. Проблема сердечно-сосудистой патологии при хроническом обструктивном заболевании легких / А. Н. Корж // Внутрішня медицина. – 2009. – № 3(15). – С. 50–56.

4. Латогуз И. К. “Немая” ишемия миокарда у больных лёгочной гипертензией и её терапия / И. К. Латогуз, В. Н. Погорелов // Вісник проблем біології і медицини. – 2002. – № 2. – С. 93–97.

5. Малышев И. Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И. Ю. Малышев, Е. Б. Манухина // Биохимия. – 1999. – Т. 63. – С. 992–1006.

6. Калвиньш И. Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения / И. Я. Калвиньш. – Рига, 2002. – 39 с.

7. Приходько В. Ю. Метаболическая терапия в клинической практике: выбор оптимального препарата / В. Ю. Приходько, И. Р. Микропуло, Н. А. Масленникова // Сучасні препарати та технології МП. – 2011. – № 1(77). – С. 80–85.

8. Погорелов В. Н. Антиангинальный и антиишемический эффекты милдроната у больных с кардиопульмональной патологией / В. Н. Погорелов, И. К. Латогуз : матеріали міжнародного симпозиуму “Актуальні питання сучасної медичної допомоги населенню”. – Чернівці. – 2003. – С. 123–127.

9. Дзерве В. Новые возможности метаболической терапии ИБС преимущества милдроната с позиций доказательной медицины / В. Дзерве // Здоров'я України. – 2012 – № 5(25) – С. 60–61.

10. Сусліна З. А. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната / З. А. Сусліна, М. Ю. Максимова, Т. Н. Фёдорова // Врач. – 2007. – № 4. – С. 44–48.

11. Диагностика эндотелиальной функции – оценка вазоактивного пула оксида азота : методические рекомендации / О. Н. Ковалёва, Г. В. Демиденко, Т. В. Горбач. – Харьков, ХНМУ, 2007. – 16 с.

Отримано 05.03.15

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

ВСТАНОВЛЕННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ АВТОМАТИЧНИХ ЗОВНІШНІХ ДЕФІБРИЛЯТОРІВ У ГРОМАДСЬКИХ МІСЦЯХ ТЕРНОПОЛЯ – ЕФЕКТИВНИЙ ЕЛЕМЕНТ НАДАННЯ ДОМЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ РАПТОВІЙ ЗУПИНЦІ КРОВООБІГУ

ВСТАНОВЛЕННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ АВТОМАТИЧНИХ ЗОВНІШНІХ ДЕФІБРИЛЯТОРІВ У ГРОМАДСЬКИХ МІСЦЯХ ТЕРНОПОЛЯ – ЕФЕКТИВНИЙ ЕЛЕМЕНТ НАДАННЯ ДОМЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ РАПТОВІЙ ЗУПИНЦІ КРОВООБІГУ – У статті проведено аналіз догоспітальної летальності при раптовій кардіальній смерті. Висвітлено часові рамки та якість реанімаційних заходів, які проводили. Зроблено акцент на залученні прогресивного, ефективного та доступного методу базової домедичної реанімаційної допомоги – автоматичного зовнішнього дефібрилятора.

УСТАНОВКА И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АВТОМАТИЧЕСКИХ ВНЕШНИХ ДЕФИБРИЛЯТОРОВ В ОБЩЕСТВЕННЫХ МЕСТАХ ТЕРНОПОЛЯ – ЭФФЕКТИВНЫЙ ЭЛЕМЕНТ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ ДОМЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ВНЕЗАПНОЙ ОСТАНОВКЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ – В статье проведен анализ догоспитальной летальности при внезапной кардиальной смерти. Освещены временные рамки и качество проводимых реанимационных мероприятий. Сделан акцент на привлечении прогрессивного, эффективного и доступного метода базовой домедицинской реанимационной помощи – автоматического внешнего дефибриллятора.

INSTALLATION AND USE OF AUTOMATIC EXTERNAL DEFIBRILLATORS IN PUBLIC PLACES OF TERNOPIL – PROVIDING EFFECTIVE ELEMENT IN CASE OF HOSPITAL PRE-AID AT SUDDEN CIRCULATION STOP – The article analyzed the pre-hospital mortality in sudden cardiac death. There were adduced timing and quality of performed resuscitation. Focus was made on progressive, efficient and affordable method of basic prehospital intensive care – automatic external defibrillator.

Ключові слова: серцево-легенева реанімація, раптова кардіальна смерть, автоматичний зовнішній дефібрилятор, домедична допомога, раптова зупинка серця.

Ключевые слова: сердечно-легочная реанимация, внезапная кардиальная смерть, автоматический внешний дефибрилятор, домедицинская помощь, внезапная остановка сердца.

Key words: cardiopulmonary resuscitation, sudden cardiac death, automatic external defibrillator, pre-hospital intensive care, sudden cardiac arrest.

ВСТУП Раптова зупинка серця – одна з найважливіших проблем сучасної медицини, яка може торкнутися кожної людини. Головною причиною смерті серед дорослого населення в усьому світі є раптова кардіальна смерть (РКС). Вона може настати не тільки при діагностованих раніше захворюваннях серця, але й у людей, які до моменту смерті вважалися здоровими. Раптова кардіальна смерть виникає, як правило, без будь-яких передвісників. Виникнення цього критичного стану коливаються в діапазоні між 0,36–1,28 на 1000 мешканців у рік. В Україні щорічно реєструється 50 000 випадків гострого інфаркту міокарда. Згідно з даними закордонної статистики, 250 000 людей у США та 70 000 людей у Європі щорічно помирають від раптової зупинки серця.

Якщо допомогу не надано у перші ж хвилини, можливості зберегти життя через 10 хв після початку синдрому раптової зупинки серця (РЗС) практично немає. У більшості випадків цей стан виникає за ме-

жами лікувального закладу, причому 80 % припадає на громадські публічні місця, де частіше за все немає можливості надати екстрену реанімаційну допомогу. В нашій державі у випадку позалікарняної зупинки серця виживає тільки 1 % людей. Відомо, що в силу обставин, служби Е(Ш)МД, на жаль, нерідко просто не встигають вчасно доїхати до потерпілого, оскільки середній час приїзду машини швидкої допомоги в обласному центрі складає 10–15 хв, а ефективно відновити серцевий ритм можливо тільки у перші 5–6 хв. Статистика засвідчує, що при РКЗ фібриляція шлуночків та шлуночкова тахікардія спостерігаються у 80 % випадків. Саме такі патологічні серцеві ритми усуваються на тлі реанімаційних заходів своєчасною дефібриляцією. Через це стає зрозумілим, що в цій ситуації тільки автоматичний зовнішній дефібрилятор (АЗД) може врятувати пацієнта від раптової кардіальної смерті (рис. 1). На сьогодні дефібриляція справедливо вважається найефективнішим методом відновлення нормального серцевого ритму як елемента домедичної допомоги за допомогою проведення високочастотного розряду. Якщо її провести в оптимальний термін, коефіцієнт виживання зростає до 90 %.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Електрошок, відомий як дефібриляція, є дієвим засобом відновлення серцевої діяльності при раптовій зупинці кровообігу. Серцево-легенева реанімація (компресія грудної клітки і дихання “рот до рота”) дозволяє виграти деякий час, необхідний для підготовки та проведення дефібриляції, але тільки своєчасна дефібриляція дозволяє зберегти життя людині. Якісна дефібриляція (розряд, електрошок) – це дефібриляція, здійснена впродовж перших 5 хв після виникнення кардіальної катастрофи. З кожною хвилиною затримки шанси на виживання знижуються на 10–15 %.

Після 7–10 хв з моменту виникнення фібриляції повернути пацієнта до життя стає практично неможливим.

Саме тому уряди більшості країн Європи та Америки проголосили вирішення проблеми раптової кардіальної смерті стратегічно важливим завданням. Підтвердженням цього є розробка та законодавче



Рис. 1. Основні комплектуючі автоматичного зовнішнього дефібрилятора.

узаконення владою цих держав рекомендацій щодо оснащення автоматичними зовнішніми дефібриляторами різних закладів та громадських місць. У США, наприклад, цей прилад має кожний сімейний лікар, встановлення АЗД є обов'язковим у всіх державних школах. Також у більшості країн світу автоматичні зовнішні дефібрилятори розміщені в патрульних машинах, автомобілях швидкої медичної допомоги, рятувальних бригадах пожежної служби; встановлені в залах торгових центрів, залізничних вокзалів і автобусних станцій, аеропортів; в готелях; концертних та ігрових залах; плавальних басейнах; на громадському транспорті тощо (рис. 2). Існують розроблені методики навчання з використанням тренувальних дефібриляторів, муляжів, дистанційних імітаторів моделювання серцевого ритму, відеоматеріалів, інструкцій та ін. (рис. 3) Європейська спілка кардіологів та Європейська рада реаніматологів односпільно підтвердили головну роль автоматичного зовнішнього дефібрилятора у вирішенні проблеми раптової кардіальної смерті. У країнах Європи розроблені та реалізуються програми впровадження АЗД, навчання дефібриляції та прийомом серцево-легеневої реанімації не медичного персоналу – людей, немедиків, які можуть опинитися біля потенційної жертви раптової зупинки серця. Звичайно, при такому підході позитивний результат не змусив себе чекати. До прикладу, декілька років тому наші географічні сусіди – Польща, успішно завершила так звану Громадянську програму дефібриляції, яка передбачала навчання певної частини працівників основам надання реанімаційної допомоги із застосуванням АЗД, оскільки в силу виконання своїх службових обов'язків вони щоденно мають справу з великою кількістю людей (в аеропортах, на стадіонах, вокзалах, в супермаркетах тощо). Це в кінцевому результаті привело до суттєвого зниження догоспітальної летальності.

За погодженням із Департаментом охорони здоров'я Тернопільської ОДА ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України" разом з КЗ ТОР "Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф" розпочинають впровадження АЗД у громадських місцях м. Тернополя. На своїй початковій стадії проєкт передбачає розміщення АЗД у місцях зі значним скупченням людей, як-от: на залізничному вокзалі, в ТРЦ "Подolia", "Епіцентр", "Орнава", на центральному стадіоні тощо. До проведення навчань персоналу працівників у приміщеннях, де будуть встановлені АЗД, ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського" планує залучати викладачів кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги, а також студентів, які пройшли навчання і сертифіковані з базових реанімаційних заходів із залученням автоматичного зовнішнього дефібрилятора (BLS+AED).

Основними характеристичними перевагами автоматичного зовнішнього дефібрилятора є:

- 98 % ефективності першого розряду (здійсненого в перші хвилини кардіальної катастрофи);
- портативність, захист від ударів, падінь, вібрації — необмежені можливості використання дефібриляторів у будь-яких екстремальних ситуаціях;



Рис. 2. Типове розташування в приміщенні автоматичного зовнішнього дефібрилятора.

– постійна готовність до використання — відсутність необхідності постійної підзарядки приладу, система та індикація автоматичного щоденного самоконтролю;

– автоматичний вибір потужності розряду залежно від імпедансу тканин пацієнта, його маси та зросту, тобто обирається максимально ефективний та безпечний розряд, що найбільш ефективно впливає на серце;

– простота та комфортність використання — керування приладом здійснюється за допомогою однієї кнопки;

– голосові підказки дій, у тому числі українською — мінімізація помилок та оптимізація здійснення успішної дефібриляції;



Рис. 3. Реалізація навчального сценарію реанімації на манекені із залученням автоматичного зовнішнього дефібрилятора.

ВИСНОВКИ Суттєво зменшити догоспітальну летальність при раптовій кардіальній смерті можливо, якщо встановлювати АЗД в місцях великого скупчення людей, де вірогідність зупинки серця найбільша. Наявність та доступність АЗД – важливий момент врятування життя! Наша мета – привернути увагу суспільства до боротьби з серцево-судинними захворюваннями та інформувати населення про проблеми раптової зупинки серця. А найголовніше – врятувати життя тернополян!

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гродецький В. К. Екстрена медична допомога. Вибрані аспекти : практичний посібник / В. К. Гродецький, А. А. Гудима, Д. Е. Доморацький. – Київ, 2014. – С. 42–51.

2. Усенко Л. В. Серцево-легенева і церебральна реанімація : нові рекомендації Європейської Ради з реанімації 2005 р. і невирішені проблеми реаніматології на Україні / Л. В. Усенко, Л. А. Мальцева, А. В. Царьов // Медицина невідкладних станів. – 2009. – № 4. – С. 17–22.
3. Усенко Л. В. Серцево-легенева і церебральна реанімація : практичний посібник / Л. В. Усенко, А. В. Царьов. – 2-ге вид., випр. і доп. – Дніпропетровськ, 2011. – 47 с.
4. Неговський В. А. Післяреанімаційна хвороба – нова нозологічна одиниця. Реальність і значення / В. А. Неговський, А. М. Гурвич // Експериментальні, клінічні та організаційні проблеми реаніматології. – М. : НІОП, 2008. – С. 3–10.
5. Усенко Л. В. Своєчасна дефібриляція : далеко не реалізований потенціал / Л. В. Усенко, А. В. Царьов, В. В. Яровенко // Медицина невідкладних станів. – 2010. – № 4. – С. 9–16.
6. Усенко Л. В. Автоматична дефібриляція в сучасній реаніматології / Л. В. Усенко, А. В. Царьов // Загальна реаніматологія. – 2013. – № 1. – С. 21–23.
7. Nolan J. P. The (new) European 2010 Resuscitation Guidelines. The latest evidence-based treatment recommendations / J. P. Nolan. – 1st edition, Elsevier, 2010. – P. 79–87.
8. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 4. Adult advanced life support / C. D. Deakin, J. P. Nolan, J. Soar [et al.] // Resuscitation. – 2012. – Vol. 81. – P. 1305–1352.
9. Adult basic life support and use of automated external defibrillators / A. J. Handley, R. Koster, K. Monsieurs [et al.] // European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2012 / Elsevier, 2009. – P. 7–23.
10. Ussenko L. V., Tsarev A. V., Leschenko Y. A. Naum L. Gurevich : A pioneer of defibrillation // Resuscitation Greats / P. Baskett, T. Baskett (Eds.). – Clinical Press, 2007. – P. 200–202.
11. Outcome following admission to UK intensive care units after cardiac arrest: a secondary analysis of the ICNARC Care Mix Programme Database / J. P. Nolan, S. R. Laver, C. A. Welch [et al.] // Anaesthesia. – 2012. – Vol. 62. – P. 1207–1216.

Отримано 10.02.15

ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ ТА СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ ХВОРОБИ

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

ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ ТА СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ ХВОРОБИ – У статті наведено особливості метаболічних порушень (ліпідного спектра крові та процесів вільнорадикального окиснення), а також методи їх корекції у хворих із субклінічним гіпотиреозом та стабільною стенокардією зі тривалістю до та понад 5 років. У пацієнтів із стабільною стенокардією понад 5 років та субклінічним гіпотиреозом встановлено достовірно вищі значення рівня тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), коефіцієнта атерогенності (КА) та малонового діальдегіду (МДА), а також суттєве зниження концентрації супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ) та церулоплазміну (ЦП), порівняно із хворими, в яких стабільна стенокардія тривала до 5 років. Комбінація стандартного антиішемічного лікування та L-тироксину позитивно впливала на покращення загального клінічного стану хворих та показників ліпідоргами і перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) лише у хворих із субклінічним гіпотиреозом та тривалістю стабільної стенокардії до 5 років. У пацієнтів із тривалістю хвороби понад 5 років для нормалізації клінічного стану і досягнення цільових рівнів основних показників ліпідограми, процесів вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту доцільно застосовувати комплексну терапію із використанням стандартного антиішемічного лікування, L-тироксину та L-карнітину. Отримані результати дозволяють рекомендувати використання диференційної комплексної терапії у хворих зі стабільною стенокардією та субклінічним гіпотиреозом з метою адекватного відновлення клінічного стану та попередження метаболічних порушень у даній категорії хворих.

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ БОЛЕЗНИ – В статье приведены особенности метаболіческих нарушений (липидного спектра крови и процессов свободнорадикального окисления), а также методы их коррекции у больных с субклиническим гипотиреозом и стабильной стенокардией с продолжительностью до и свыше 5 лет. У пациентов со стабильной стенокардией более 5 лет и субклиническим гипотиреозом установлено достоверно более высокие значения уровня триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), коэффициента атерогенности (КА) и малонового диальдегида (МДА), а также существенное снижение концентрации супероксиддисмутази (СОД), каталазы (КТ) и церулоплазмينا (ЦП), по сравнению с больными, у которых стабильная стенокардия продолжалась до 5 лет. Комбинация стандартного антиишемического лечения и L-тироксина положительно влияла на улучшение общего клинического состояния больных и показателей липидогаммы, а также перекисного окисления липидов (ПОЛ) только у больных с субклиническим гипотиреозом и продолжительностью стабильной стенокардии до 5 лет. У пациентов с продолжительностью болезни более 5 лет для нормализации клинического состояния и достижения целевых уровней основных показателей липидогаммы, процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты целесообразно применять комплексную терапию с использованием стандартного антиишемического лечения, L-тироксина и L-карнитина. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование дифференцированной комплексной терапии у больных со стабильной стенокардией и субклиническим гипотиреозом с целью адекватного восстановления клинического состояния и предупреждения метаболіческих нарушений у данной категории больных.

FEATURES OF METABOLIC DISORDERS CORRECTION IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA AND SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM DEPENDING ON THE DISEASE DURATION – This article describes the main features of metabolic disorders (blood lipid spectrum and processes of free radical oxidation) and methods of their correction in patients with subclinical hypothyroidism and stable angina with the duration more and less than 5 years. In patients with stable angina over 5 years and subclinical hypothyroidism was found significantly higher values of triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), atherogenic correlation (SC), malondialdehyde (MDA) and significant reducing in concentration of superoxidismutase (SOD), catalase (CT) and ceruloplasmin (CP) compared to patients with stable angina pectoris which lasted less than 5 years. The combination of standard anti-ischemic treatment and L-thyroxine had positive effect on improving of clinical condition, lipid spectrum and free radical oxidation only in patients with subclinical hypothyroidism and duration of stable angina less than 5 years. For normalization of the clinical condition and achievement of target levels of basic lipid spectrum parameters, processes of free radical oxidation and antioxidant protection in patients with duration of the disease more than 5 years only combined therapy using standard anti-ischemic treatment, L-thyroxine and L-carnitine was helpful. This results allow us to recommend the using of differentiated therapy in patients with stable angina and subclinical hypothyroidism with target of adequately restore of the clinical condition and prevention of metabolic disorders in these patients.

Ключові слова: стабільна стенокардія, субклінічний гіпотиреоз, L-тироксин, L-карнітин.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, субклинический гипотиреоз, L-тироксин, L-карнитин.

Key words: stable angina, subclinical hypothyroidism, L-thyroxine, L-carnitine.

ВСТУП Протягом останніх років актуальним питанням залишається вивчення частоти поєднання серцево-судинних захворювань з тиреоїдною патологією та їх взаємообтяжувального впливу на перебіг даного коморбідного стану [3]. З патогенетичної точки зору провідна роль у розвитку та прогресуванні стабільної стенокардії належить коронаростенозу (за рахунок дисліпідемії та атероматозу), коронароспазму та транзиторному атеротромбозу [1, 2]. Одночасно встановлено, що у пацієнтів із субклінічним та явним гіпотиреозом виявляють зміни ритму серця, виражену дисліпідемію, артеріальну гіпертензію, що в подальшому може призводити до розвитку та прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) та хронічної серцевої недостатності [4–7]. Таким чином, дисліпідемія є спільним патогенетичним фактором у хворих із субклінічним гіпотиреозом та ІХС. Пусковим механізмом порушення синтезу ліпідів при недостатньому виробленні тиреоїдних гормонів є розлади процесів окиснення ХС та зміни утворення атерогенних ліпопротеїнів. Внаслідок цього у крові зростає рівень ХС та фракції атерогенних ліпопротеїнів [8]. Відомо також, що системний атероматоз та дисгормональні порушення супроводжуються суттєвою активацією про-

цесів ПОЛ та зниженням рівня антиоксидантного захисту організму. Клінічними проявами вищеописаних змін обміну ліпідів при субклінічному гіпотиреозі є ознаки підвищення резистентності та жорсткості судинної стінки, ендотеліальна дисфункція, атеросклероз, діастолічна дисфункція лівого шлуночка та функціональні порушення у роботі печінки [9, 10].

Згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України, основною метою лікування пацієнтів зі стабільною стенокардією є зменшення симптомів захворювання та попередження розвитку серцево-судинних ускладнень. До переліку основних препаратів, які застосовують при лікуванні стабільної стенокардії, належать нітрати, β -блокатори, антагоністи кальцієвих каналів, антагоністи рецепторів ангіотензину, антиагреганти, статини та метаболічні препарати [13]. Для лікування субклінічного гіпотиреозу препаратом вибору, згідно з рекомендаціями Європейської Тиреодологічної Асоціації, є L-тироксин [11]. Проведено низку досліджень з приводу стартового дозування даного препарату та визначення оптимальної підтримувальної дози L-тироксину для нормалізації середнього рівня ТТГ у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом.

Недоліком даних рекомендацій є недостатня технологічна і лікувальна ефективність програми, яка зумовлена тим, що при застосуванні L-тироксину виникає негативний вплив на перебіг серцево-судинної патології, що проявляється у посиленні ішемії міокарда, виникненні ангінозних нападів, розвитку аритмій та прогресуванні серцевої недостатності. Причиною розвитку вказаних ускладнень замісної гормонотерапії вважають підвищення рівня аеробного метаболізму в організмі, що супроводжується посиленням ступеня гіпоксії міокарда. Враховуючи необхідність корекції цих проявів у пацієнтів із стабільною стенокардією та субклінічним гіпотиреозом, лікувальна практика передбачає застосування препаратів із антиоксидантними властивостями, які покращують обмінні процеси в організмі. Одним з таких засобів може бути L-карнітин, антиішемічний ефект якого пов'язаний з покращенням метаболізму міокарда та збереженням достатньої кількості АТФ при наявності гіпоксії. Окрім того, левокарнітин не впливає на зміну частоти серцевих скорочень і артеріальний тиск. Під дією L-карнітину знижується загальний периферичний опір та попереджується розвиток вазоконстрикції. Відомо також, що препарат добре переносять пацієнти, а побічні реакції виникають вкрай рідко.

Метою дослідження було підвищити ефективність лікування дисгормональних та дисліпідемічних розладів у хворих зі стабільною стенокардією та субклінічним гіпотиреозом шляхом корекції метаболічних порушень.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 115 хворих на ІХС: стенокардію напруження II та III функціональних класів (ФК). Стенокардію напруження II ФК діагностовано у 59 пацієнтів (51,3 %), а III ФК – у 56 (48,7 %). Середній вік обстежених становив $(53,2 \pm 4,3)$ року та коливався від 48 до 69 років. Чоловіків було 60 (52,2 %), а жінок – 55 (47,8 %). Усіх обстежених пацієнтів поділили на дві групи. До першої групи увійшло 57 пацієнтів (49,6 %) із стенокардією напруження та

субклінічним гіпотиреозом, які отримували стандартне антиішемічне лікування та L-тироксин, а до другої – 58 (50,4 %) хворих із поєднанням стенокардії напруження та субклінічного гіпотиреозу, які отримували стандартне антиішемічне лікування, L-тироксин та L-карнітин. Кожну з груп пацієнтів поділили на підгрупи залежно від тривалості стабільної стенокардії. До першої підгрупи увійшло 55 (47,8 %) хворих на субклінічний гіпотиреоз та стабільну стенокардію до 5 років, а до другої підгрупи – 60 (52,2 %) пацієнтів із тривалістю стабільної стенокардії понад 5 років.

Клас стенокардії напруження і стадію серцевої недостатності визначали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2012 р. [12] та Асоціації кардіологів України 2012 р. [13].

Дослідження проводили у кардіологічному відділенні КЗ ТОР "Тернопільська університетська лікарня". Після госпіталізації у стаціонар усі пацієнти підлягали ретельному аналізу згідно з основними критеріями включення та виключення з обстеження. Після отримання інформованої згоди пацієнта, усім досліджуваним були оформлені карти спостереження, які включали перелік паспортних даних, основних скарг, анамнезу захворювання із урахуванням факторів ризику та коморбідної патології, дані об'єктивного статусу, результати лабораторно-інструментальних методів обстеження та проведене лікування на початку дослідження і в динаміці через 3 та 6–12 місяців.

Параметри ліпідограми визначали у лабораторії Тернопільської університетської лікарні за допомогою біохімічного автоматичного аналізатора фірми ROCHE – Cobas integra 400 plus. Коефіцієнт атерогенності визначали за формулою А. М. Климова (1985 р.):

$$KA = (XC - XC \text{ ЛПВЩ}) / XC \text{ ЛПВЩ},$$

де KA – коефіцієнт атерогенності;

XC – холестерин, ммоль/л;

XC ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л.

Наявність і ступінь вираження гіпотиреозу оцінювали шляхом визначення рівня гормонів: ТТГ, T_4 та концентрації антитіл до пероксидази за допомогою електрохемілюмінесцентного аналізатора фірми ROCHE – Elecsys 2010 та стандартного набору реактивів на базі лабораторії Тернопільської університетської лікарні.

Активність перекисного окиснення ліпідів та стан антиоксидантного захисту оцінювали на основі рівня показників: МДА, КТ, СОД, ЦП. Визначення активності МДА, як кінцевого продукту пероксидації, проводили за допомогою методу з тіобарбітуровою кислотою. Рівень активності КТ оцінювали за методикою А. Н. Баха та І. С. Зубкової. В основі методу визначення СОД лежить здатність сповільнювати відновлення нітротетразолію синього при $HA\dot{D}N_2$ та фенозинметасульфату. Визначали активність ЦП в крові за допомогою методики Н. Равіна.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою пакета статистичних програм "Statistica 6.0" (StatSoft, Inc., USA). Результати представлені як $M \pm m$, де M – середнє арифметичне показника, m – похибка середньоквадратичного відхилення. Усі отримані результати були розподілені на

параметричні та непараметричні дані за допомогою закону розподілу нормальності. Параметричні критерії оцінювали за критерієм Стюдента, а непараметричні – за критерієм Мана Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналізуючи зміни ліпідограми залежно від тривалості стабільної стенокардії, відмічено достовірно вищі рівні атерогенних ліпопротеїнів у пацієнтів із тривалістю захворювання понад 5 років (табл. 1). Так, у вихідному стані в пацієнтів першої групи із тривалістю стабільної стенокардії понад 5 років значення загального холестерину було достовірно вищим на 12,5 %, ХС ЛПНЩ більшим на 17,6 %, рівень ТГ – 16,9 %, а КА – на 37,3 %, порівняно із хворими, в яких стабільна стенокардія тривала до 5 років, а серед пацієнтів другої групи із тривалістю стабільної стенокардії понад 5 років описані вище показники були більшими відповідно на 12,1, на 17,3, на 16,7 та на 37,4 %. Необхідно відмітити, що через 3 місяці застосування стандартного лікування у поєднанні з L-тироксином було більш ефективним у хворих із тривалістю стабільної стенокардії до 5 років, а через 6–12 місяців лікування L-тироксином у даній категорії хворих відмічено більш суттєве зниження концентрації атерогенних ліпопротеїдів, порівняно із хворими, у яких стабільна стенокардія тривала понад 5 років.

Під впливом лікування L-тироксином та L-карнітином як через 3, так і через 6–12 місяців терапії встановлено достовірне зниження рівнів загального ХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, КА та суттєве наростання рівня ХС ЛПВЩ порівняно із вихідними даними. Варто зауважити, що під впливом запропонованої програми лікування у хворих із тривалістю стабільної стенокардії понад 5 років відмічено наближення середніх значень атерогенних ліпопротеїнів до аналогічних даних групи хворих із тривалістю стабільної стенокардії до 5 років. При цьому, результати достовірно не відрізнялись між собою, що можна вважати позитивним ефектом у лікуванні даної категорії хворих.

Аналізуючи показники ПОЛ та АОЗ залежно від тривалості стабільної стенокардії, встановлено, що у хворих на субклінічний гіпотиреоз та стабільну стенокардію понад 5 років процеси вільнорадикального окиснення є достовірно вищими, а стан антиоксидантного захисту меншим, порівняно з хворими, у яких тривалість стабільної стенокардії була до 5 років (табл. 2). Так, у вихідному стані в пацієнтів першої групи із тривалістю стабільної стенокардії понад 5 років значення МДА було достовірно вищим на 16,2 %, а рівень ЦП меншим на 13,9 %, концентрація СОД – на 20,7 %, а значення КТ – на 22,5 %, порівняно з хворими, у яких стабільна стенокардія тривала до 5 років. Серед пацієнтів другої групи із тривалістю стабільної стенокардії понад 5 років значення МДА було достовірно вищим на 16,8 %, а концентрації ЦП, СОД та КТ достовірно меншими на 14,3 %, на 20,3 та на 22,7 %, порівняно із пацієнтами, у яких тривалість стабільної стенокардії становила до 5 років. Протягом усього курсу лікування L-тироксином у хворих першої підгрупи відмічено більш виражене зниження рівнів МДА та підвищення активності СОД, ЦП та КТ, порівняно із вихідними даними, ніж у пацієнтів із тривалістю стабільної стенокардії понад 5 років.

Необхідно зауважити, що у хворих обох підгруп під впливом лікування L-тироксином та L-карнітином відмічено суттєвий ефект у зниженні дисбалансу процесів вільнорадикального окиснення як через 3, так і через 6–12 місяців терапії, що проявлялось у достовірному зниженні концентрації МДА та зростання рівнів ЦП, СОД та КТ порівняно із вихідними даними. Слід відмітити, що у пацієнтів другої групи із тривалістю стабільної стенокардії понад 5 років за середніми значеннями показники ПОЛ та АОЗ наближались до аналогічних даних групи осіб із тривалістю стабільної стенокардії до 5 років ($p > 0,05$), що оцінювалось як суттєвий ефект в терапії розладів ПОЛ у даній категорії хворих.

Таким чином, у вихідному стані у хворих на стабільну стенокардію в поєднанні із субклінічним гіпотиреозом з тривалістю хвороби як до 5 років, так і

Таблиця 1. Динаміка змін показників ліпідограми під впливом диференційної терапії (M±m)

Показник		Перша група (n=57)		Друга група (n=58)	
		тривалість стабільної стенокардії до 5 років (n=28)	тривалість стабільної стенокардії понад 5 років (n=29)	тривалість стабільної стенокардії до 5 років (n=27)	тривалість стабільної стенокардії понад 5 років (n=31)
ХС, mmol/L	1	5,52±0,12	6,21±0,09*	5,46±0,13	6,12±0,11*
	2	4,42±0,15	6,13±0,14*	4,31±0,11	4,63±0,19**
	3	3,84±0,08	6,05±0,11*	3,15±0,09	3,29±0,14**
ХС ЛПВЩ, mmol/L	1	0,70±0,04	0,53±0,02*	0,68±0,05	0,51±0,03*
	2	1,05±0,02	0,64±0,03*	1,14±0,03	1,10±0,05***
	3	1,15±0,03	0,78±0,06*	1,21±0,04	1,17±0,04***
ХС ЛПНЩ, mmol/L	1	4,14±0,02	4,87±0,05*	4,16±0,04	4,88±0,06*
	2	3,74±0,04	4,54±0,06*	3,31±0,03	3,47±0,05**
	3	3,21±0,02	4,36±0,04*	2,87±0,04	2,96±0,07**
ТГ, mmol/L	1	2,90±0,03	3,39±0,04*	2,87±0,05	3,35±0,03*
	2	2,04±0,02	3,28±0,05*	1,96±0,04	2,04±0,06**
	3	1,83±0,04	3,12±0,02*	1,71±0,06	1,81±0,05**
КА	1	10,15±0,11	13,94±0,08*	10,21±0,13	14,03±0,11*
	2	5,73±0,19	11,07±0,24*	5,12±0,16	5,31±0,19**
	3	3,08±0,13	10,96±0,16*	3,02±0,18	3,41±0,21**

- Примітки: 1) 1 – показники при госпіталізації, 2 – показники через 3 місяці, 3 – показники через 6–12 місяців;
 2) * – достовірність різниці між показниками ліпідограми у пацієнтів із тривалістю захворювання до та понад 5 років;
 3) ** – достовірність різниці між показниками у пацієнтів першої та другої груп із тривалістю стабільної стенокардії понад 5 років.

Таблиця 2. Динаміка змін показників процесів вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту під впливом диференційної терапії (M±m)

Показник	Перша група (n=57)		Друга група (n=58)		
	тривалість стабільної стенокардії до 5 років (n=28)	тривалість стабільної стенокардії понад 5 років (n=29)	тривалість стабільної стенокардії до 5 років (n=27)	тривалість стабільної стенокардії понад 5 років (n=31)	
МДА, мкмоль / л	1	5,82±0,06	6,76±0,04*	5,83±0,07	6,81±0,05*
	2	4,27±0,05	6,04±0,03*	4,16±0,04	4,21±0,07**
	3	3,07±0,04	5,97±0,04*	3,01±0,05	3,12±0,06**
ЦП, мг/л	1	184,51±0,26	158,87±0,31*	184,54±0,24	158,21±0,29*
	2	187,51±0,27	160,74±0,23*	189,75±0,22	189,54±0,20**
	3	191,07±0,24	161,12±0,31*	193,21±0,23	193,02±0,33**
СОД, Од./ 1 млн. ер.	1	39,12±0,17	31,04±0,16*	38,76±0,14	30,90±0,19*
	2	42,75±0,12	31,97±0,15*	43,54±0,15	43,46±0,13**
	3	46,71±0,14	32,34±0,16*	47,65±0,11	47,59±0,17**
КТ, %	1	14,21±0,17	11,01±0,12*	14,63±0,16	11,31±0,15*
	2	16,08±0,15	12,51±0,17*	17,32±0,17	17,08±0,15**
	3	18,61±0,13	12,97±0,10*	19,21±0,14	19,02±0,13**

Примітки: 1) 1 – показники при госпіталізації, 2 – показники через 3 місяці, 3 – показники через 6–12 місяців;

2) * – достовірність різниці між показниками у пацієнтів із тривалістю захворювання до та понад 5 років;

3) ** – достовірність різниці між показниками у пацієнтів першої та другої груп із тривалістю стабільної стенокардії понад 5 років.

понад 5 років спостерігається виражена дисліпідемія, порушення процесів ПОЛ та АОЗ організму. При цьому, відмічено достовірне наростання вказаних змін у пацієнтів із тривалістю патологічного процесу понад 5 років. Застосування комбінації стандартного антиішемічного лікування та L-тироксину позитивно впливало на покращення загального клінічного стану хворих та показників ліпідограми і ПОЛ лише у хворих із субклінічним гіпотиреозом та тривалістю стабільної стенокардії до 5 років.

У пацієнтів із тривалістю хвороби понад 5 років для нормалізації клінічного стану і досягнення цільових рівнів основних показників ліпідограми, процесів вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту доцільно застосовувати комплексну терапію із використанням стандартного антиішемічного лікування, L-тироксину та L-карнітину. Отримані результати дозволяють рекомендувати використання диференційної комплексної терапії у хворих на стабільну стенокардію та субклінічний гіпотиреоз з метою адекватного відновлення клінічного стану та попередження метаболічних порушень у даній категорії хворих.

ВИСНОВКИ 1. У пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом та стабільною стенокардією тривалістю понад 5 років у вихідному стані відмічають достовірно вищі рівні атерогенних ліпопротеїнів, перекисного окиснення ліпідів та менші прояви антиоксидантного захисту, порівняно з хворими, у яких стабільна стенокардія триває менше 5 років.

2. Комбінація стандартного антиішемічного лікування та L-тироксину позитивно впливає на покращення показників ліпідограми та перекисного окиснення ліпідів лише у хворих із субклінічним гіпотиреозом та тривалістю стабільної стенокардії до 5 років і не сприяє досягненню цільових рівнів у пацієнтів із тривалістю захворювання понад 5 років.

3. У пацієнтів із тривалістю хвороби понад 5 років для покращення клінічного стану і досягнення цільових

рівнів основних показників ліпідограми, процесів вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту доцільно застосовувати комплексну терапію із використанням стандартного антиішемічного лікування, L-тироксину та L-карнітину, нормалізація яких настає уже через 3 місяці лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Хроническая сердечная недостаточность, обусловленная ишемической болезнью сердца / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинин, А. Н. Шевелев, В. В. Адаричев // Серцева недостатність. – 2010. – № 2. – С. 95–106.
- Steinberg D. The pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part IV: the 1984 coronary primary prevention trial ends it – almost / D. Steinberg // J. Lipid. Res. – 2006. – Vol. 47(1). – P. 1–14.
- Подзолков А. В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, високонормальный уровень ТТГ / А. В. Подзолков, В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 4–15.
- Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health Study / N. Rodondi, D. C. Bauer, A. R. Cappola [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Vol. 52. – P. 1152–1159.
- Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk / D. Nanchen, J. Gusssekloo, R. G. Westendorp [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2012. – Vol. 97. – P. 852–861.
- Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from six prospective cohorts / B. Gencer, T. H. Collet, V. Virgini [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – P. 1040–1049.
- Biondi B. Mechanisms in endocrinology: heart failure and thyroid dysfunction / B. Biondi // Eur. J. Endocrinol. – 2012. – Vol. – 167. – P. 609–618.
- Катеренчук В. І. Серцево-судинна патологія, зумовлена гіпотиреозом / В. І. Катеренчук, І. П. Катеренчук // Ендокринологія. – 2012. – № 1. – С. 106–112.
- Endothelial progenitor cells in subclinical hypothyroidism: the effect of thyroid hormone replacement therapy / S. K. Shaloor, A. Aldibbiat, L. E. Ingole [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95. P. 319–322.

10. Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism / M. D. Cabral, P. F. S. Teixeira, N. A. O. Silva [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2009. – Vol. 42. – P. 426–432.

11. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association / Jeffrey R. Garber, Rhoda H. Cobin, Hossein Gharib [et al.] // *THYROID.* – 2012. – Vol. 22, № 12. – P. 1200–1235.

12. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / K. Dickstein, John J. V. McMurray., Stamatis Adamopoulos [et al.] // 2012.

13. Лікування стабільної стенокардії : методичні рекомендації / ННЦ "Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска" НАМНУ. – К., 2012. – 28 с.

Отримано 20.03.15

ХІРУРГІЯ

УДК 616.62 - 006.6 - 08 - 059 - 07

©С. М. Пасічник

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПОВЕРХНЕВИХ ФОРМ РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА

ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПОВЕРХНЕВИХ ФОРМ РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА – Метою роботи було проведення оцінки результатів комплексного лікування поверхневих форм раку сечового міхура (ПФРСМ) $T_{A-1} G_{1-3}$ при застосуванні доксорубіцину в різних схемах ад'ювантної хіміопрофілактики (АХП). У дослідженні взяло участь 342 пацієнти, хворі на ПФРСМ. У роботі показано значне зменшення локального рецидивування та прогресії пухлинного процесу в пацієнтів із ПФРСМ протягом одного року спостереження. Позитивний ефект було досягнуто при застосуванні комплексної терапії (ендовезикальні інстиляції доксорубіцину з додаванням 4 мл 70 % розчину димексиду та 26 мл 0,9 % розчину NaCl після проведеного ендохірургічного лікування пухлинного процесу).

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕННЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ ФОРМ РАКА МОЧЕНОГО ПУЗИРЯ – Целью работы было проведение оценки результатов комплексного лечения поверхностных форм рака мочевого пузыря (ПФРМП) $T_{A-1} G_{1-3}$ при применении доксорубицина в различных схемах адьювантной химиопрофилактики АХП. В исследовании приняло участие 342 пациента, больные ПФРМП. В работе показано значительное уменьшение локального рецидивирования и прогрессии опухолевого процесса у больных ПФРМП в течение одного года наблюдения. Положительный эффект был достигнут при применении комплексной терапии (эндовезикальные инстиляции доксорубицина с добавлением 4 мл 70 % раствора димексидида и 26 мл 0,9 % раствора NaCl после проведенного эндохирургического лечения опухолевого процесса).

EVALUATION OF COMPREHENSIVE TREATMENT OF SUPERFICIAL BLADDER CANCERS – The aim of the work was the evaluation of complex treatment of superficial bladder cancers (SBC) $T_{A-1} G_{1-3}$, the application of doxorubicin in different schemes of adjuvant chemoprevention (ACP). In the study, 342 patients participated suffered from SBC patients. The paper shows a significant decrease in local recurrence and tumor progression in patients with SBC within one year of observation. The positive effect was achieved when using complex therapy (endovesical instillation of doxorubicin adding 4 ml of 70 % solution and 26 ml dimexid 0.9 % NaCl solution after endosurgical treatment of tumor).

Ключові слова: поверхневі форми раку сечового міхура, ад'ювантна локальна хіміопрофілактика, трансуретральна резекція пухлин сечового міхура, димексид, доксорубіцин.

Ключевые слова: поверхностные формы рака мочевого пузыря, поверхностная локальная химиопрофилактика, трансуретральная резекция опухолей мочевого пузыря, димексид, доксорубицин.

Key words: superficial bladder cancer, adjuvant chemotherapy, local, trans urethral resection of bladder tumors, dimexyd, doxorubicin.

ВСТУП Частота виявлення раку сечового міхура (PCM) складає 4 % усієї онкологічної патології та посідає п'яте місце після пухлин легень, шлунка, стравоходу та гортані [2]. За даними багатьох європей-

ських досліджень, близько 70 % уротеліальних новоутворень належать до так званого поверхневого раку сечового міхура (C_{16} , T_a та T_1) [1, 4]. За даними літератури, близько 70 % поверхневих форм раку сечового міхура після проведення трансуретральної резекції пухлини сечового міхура (ТУР СМ) рецидивують протягом п'яти років спостереження, досягаючи 90 % упродовж п'ятнадцяти років [3, 7]. З метою запобігання раннього рецидивування та локальної прогресії пухлинного процесу, застосовуються різні схеми ад'ювантної хіміопрофілактики [5, 6]. Як відомо, на сьогодні не існує даних щодо комбінації застосування антрациклінових антибіотиків у поєднанні з іншими препаратами, зокрема з димексидом. У зв'язку з цим, метою даного дослідження було проведення оцінки результатів комплексного лікування ПФРСМ при застосуванні доксорубіцину в різних схемах АХП.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Було проаналізовано результати комплексного лікування поверхневих форм РСМ у 342 пацієнтів. У всіх хворих виявлено первинну пухлину сечового міхура та встановлено клінічну стадію $T_{A-1} G_{1-3}$. Усім пацієнтам провели ендохірургічне ТУР-видалення пухлини сечового міхура. Для проведення ад'ювантної локальної хімотерапії застосовували препарат "Доксорубіцин" у дозуванні 50 мг (5 флаконів по 10 мг). Усім хворим після проведення ТУР пухлини сечового міхура, кожних три місяці упродовж одного року та в подальшому щорічно проводили контрольну цистоскопію (монофокальний ріст, відсутність рецидиву). Хворим з мультифокальним ростом пухлини та наявним рецидивом протягом першого року спостереження з метою виключення або виявлення повторного рецидиву пухлини, повторні цистоскопії проводили кожні три місяці. Усіх пацієнтів умовно поділили на 3 групи дослідження: до першої групи увійшло 124 пацієнти, яким було проведено ендовезикальні інстиляції 50 мг доксорубіцину, розчиненого у 30 мл 0,9 % розчину NaCl. Курс лікування: перше введення протягом перших шести годин після операції, потім щодня протягом трьох днів. Далі – одне введення один раз на тиждень упродовж чотирьох тижнів, потім – одне внутрішньоміхурове введення препарату один раз на місяць протягом чотирьох місяців. До другої групи було включено 182 хворих, котрим проводили ендовезикальні інстиляції такого складу: 50 мг доксорубіцину, 4 мл 70 % розчину димексиду та 26 мл 0,9 % розчину NaCl. Введення проводили за тією ж схемою, що і в першій групі. Контрольна група налічувала 36 пацієнтів, цим хворим було застосовано тільки ендохірургічну резекцію пухлини сечового міхура. Оцінювали результати лікування у період з

2001 до 2006 року. Середній вік пацієнтів при цьому складав (57,21±2,23) року. Період оцінки результатів лікування – 3 місяці та 1 рік від моменту проведеної первинної ТУР пухлини сечового міхура.

Критерії ефективності лікування: локальне рецидивування за показником (Т) та прогресією процесу за показником (G) протягом періоду спостереження (табл. 1, 2).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Рівень локальної прогресії протягом трьох місяців спостереження у першій групі хворих на 16,94 % був нижчим порівняно з контрольною третьою групою. Проте порівняно з пацієнтами другої групи, локальне рецидивування у хворих першої групи на 3,12 %

було вищим. Протягом 1 року спостереження найнижчий показник локального рецидивування (14,29 %) спостерігався в другій групі хворих. Найвищим він був у пацієнтів третьої групи та становив 52,78 %. У пацієнтів першої групи рівень локальної прогресії становив 22,58 %.

Протягом трьох місяців спостереження прогресування пухлинного процесу спостерігали лише в третій групі дослідження, що становило 2,78 %.

Протягом 1 року спостереження найнижчий показник прогресування (0,54 %) ми відмітили в другій групі. Найвищий показник протягом 1 року спостереження (5,56 %) спостерігали в пацієнтів третьої групи. В пацієнтів першої групи рівень прогресування становив 1,61 %.

Таблиця 1. Локальне рецидивування процесу після проведеного комплексного лікування пухлини сечового міхура на стадіях (T_A, T₁, G₁ – G₃) за показником Т

<i>Локальне рецидивування процесу через 3 місяці після проведеної ТУР</i>		
Перша група* (n=124)	Друга група* (n=182)	Третя група (n=36)
10 (8,06 %)	9 (4,95 %)	9 (25,00 %)
<i>Локальне рецидивування процесу через 1 рік після проведеної ТУР</i>		
28 (22,58 %)	26 (14,29 %)	19 (52,78 %)

Примітка. * – відсутність протипоказань до проведення ад'ювантної хіміотерапії.

Таблиця 2. Прогресія процесу після проведеного комплексного лікування пухлини сечового міхура на стадіях (T_A, T₁, G₁ – G₃) за показником G

<i>Прогресія процесу через 3 місяці після проведеної ТУР</i>		
Перша група* (n=124)	Друга група* (n=182)	Третя група (n=36)
–	–	1 (2,78 %)
<i>Прогресія процесу через 1 рік після проведеної ТУР</i>		
2 (1,61 %)	1 (0,54 %)	2 (5,56 %)

Примітка. * – відсутність протипоказань до проведення ад'ювантної хіміотерапії.

ВИСНОВОК 1. Застосування внутрішньоміхурового введення хіміотерапевтичних препаратів після ендокхірургічного лікування поверхневих пухлин сечового міхура дозволяє на 30,20 % знизити ризик локального рецидивування пухлинного процесу за показником Т та на 3,89 % зменшити ймовірність прогресування за показником G пухлини, порівняно з пацієнтами, яким було проведено ендокхірургічне лікування без застосування АЛХТ.

2. Проведення АХП препаратами доксорубіцин у комбінації з димексидом є ефективнішим порівняно з введенням лише доксорубіцину. Застосування такої комбінації лікарських препаратів дозволяє на 8,29 % знизити ризик локального рецидивування пухлинного процесу за показником Т та на 1,07 % зменшити ймовірність прогресування за показником G пухлини, порівняно з пацієнтами, яким було проведено ендокхірургічне лікування із застосування АХП лише препаратом "Доксорубіцин".

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Данильченко Д. И. Диагностическая и прогностическая ценность определения матрикс-металлопротеаз в моче у больных раком мочевого пузыря / Д. И. Данильченко // НЕФРОЛОГИЯ: Северо-западная ассоциация нефрологов и врачей диализа. Научно-практический журнал. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 34–37.
2. Применение трансуретральной резекции в лечении опухолей мочевого пузыря на стадии pT2a; В кн: Рак мочевого пузыря / Лоран О. Б., Пушкарь Д. Ю., Кан Я. Д. [и др.] : материалы. 4-й Всеросс. конф. – М., 2001. – С. 122.
3. Переверзев А. С. Опухли мочевого пузыря / А. С. Переверзев, С. Б. Петров. – Харьков : "Факт", 2002. – С. 97–104.
4. Intravesical BCG treatment for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder / J. Baniel, D. Grauss, D. Engelstein, A. Sella // Urology. – 1998. – Vol. 52. – P. 785
5. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year outcome / M. S. Cookson, H. W. Herr, Z. F. Zhang [et al.] // J. Urol. – 1997. – Vol. 158. – P. 62–67.
6. Hudson M. A. When intravesical measures fail. Indications for cystectomy in superficial disease / M. A. Hudson // Urol. Clin. North Am. – 1992. – Vol. 19. – P. 601–609.
7. Ibrahim N. The Potential Value of EGFR and P53 Immunostaining in Tumors of the Urinary Bladder / N. Ibrahim, A. Elzagheid, H. El-Hashmi // Libyan J. Med. – 2009. – Vol. 4, № 4. – P. 3–5.

Отримано 20.02.15

AGE AS A DETERMINANT OF VERTEBRAL TRABECULAR BONE STATUS IN HODGKIN LYMPHOMA PATIENTS AFTER COMPLETION OF CHEMOTHERAPY: A PROSPECTIVE STUDY

AGE AS A DETERMINANT OF VERTEBRAL TRABECULAR BONE STATUS IN HODGKIN LYMPHOMA PATIENTS AFTER COMPLETION OF CHEMOTHERAPY: A PROSPECTIVE STUDY – Bone density alterations are often reported in patients with solid tumors and hematologic malignancies except cases of Hodgkin lymphoma, when this problem remains understudied. The aim of this study was to investigate the significance of patients' age and ABVD standard chemotherapy regimen as the determinants of vertebral trabecular bone tissue status changes. The study included 40 HL patients of different age groups (median age 35.38 ± 2.22). Densitometric and structural parameters were obtained from pre-treatment and after chemo CT scans. Analysis of these parameters after chemotherapy compared to the initial values revealed significant decrease of bone density (maximum up to 24.9 %) in all age groups, as well as in patients who were treated with ABVD regimen. Structural parameters values (BV/TV, SMI, BS, FD, textural parameters) had also suggested trabecular transformation dependent on patients' age and chemotherapy treatment. Age and ABVD standard chemotherapy may be considered as predisposing risk factors for trabecular bone structural alteration and there is a need for timely diagnosis and prevention.

ВІК ЯК ДЕТЕРМІНАНТА СТАНУ ТРАБЕКУЛЯРНОЇ ТКАННИ ХРЕБЦІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЛІМФОМОЮ ХОДЖКІНА ПІСЛЯ ЗАВЕРШЕННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ – Ураження кісткової тканини часто беруть до уваги у пацієнтів із солідними пухлинами та гематологічною патологією, оминаючи пацієнтів з лімфомою Ходжкіна, в яких ця проблема залишається недостатньо вивченою. Метою цього дослідження було вивчити значення віку пацієнта та стандартного протоколу хіміотерапії (ABVD) як детермінант змін стану трабекулярної тканини хребців. У дослідження було залучено 40 пацієнтів різних вікових груп (середній вік ($35,38 \pm 2,22$ року)). Денситометричні та структурні параметри досліджували, використовуючи комп'ютерні томограми до та після хіміотерапії. У результаті порівняльного аналізу після хіміотерапії з вихідними значеннями отримали значне зменшення кісткової щільності (максимально до 24,9 %) у всіх вікових групах, а також і в пацієнтів, які отримали хіміотерапію згідно з протоколом ABVD. Зміна структурних параметрів після отримання хіміотерапії (BV/TV, SMI, BS, FD, текстури) також вказувала на трабекулярну трансформацію як в різних вікових групах, так і у пацієнтів після хіміотерапії згідно з протоколом ABVD. Вік та проведення стандартної хіміотерапії за протоколом ABVD можуть вважатися факторами ризику щодо виникнення ураження трабекулярної тканини хребців, що є підставою для потреби їх вчасної діагностики та профілактики виникнення.

ВОЗРАСТ КАК ДЕТЕРМИНАНТА СОСТОЯНИЯ ТРАБЕКУЛЯРНОЙ ТКАНИ ПОЗВОНКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ХИМИТЕРАПИИ – Поражение костной ткани часто принимают во внимание у пациентов с солидными опухолями и гематологической патологией, минуя пациентов с лимфомой Ходжкина, в которых эта проблема остается недостаточно изученной. Целью этого исследования было изучить значение возраста пациента и стандартного протокола химиотерапии (ABVD) как детерминант изменений состояния трабекулярной ткани позвонков. В исследование было вовлечено 40 пациентов различных возрастных групп (средний возраст $35,38 \pm 2,22$ лет)). Денситометрические и структурные параметры изучали, используя компьютерные томограммы до и после химиотерапии. В результате сравнительного анализа после химиотерапии с исходными значениями, получили значительное уменьше-

ние костной плотности (максимально до 24,9 %) во всех возрастных группах, а также и в пациентов, получивших химиотерапию по протоколу ABVD. Изменение структурных параметров после получения химиотерапии (BV/TV, SMI, BS, FD, текстуры) также указывали на трабекулярную трансформацию как в разных возрастных группах, так и у пациентов после химиотерапии по протоколу ABVD. Возраст и проведения стандартной химиотерапии по протоколу ABVD могут считаться факторами риска возникновения поражения трабекулярной ткани позвонков, что является основанием для необходимости их своевременной диагностики и профилактики возникновения.

Key words: Hodgkin lymphoma, vertebral trabecular bone status, chemotherapy, ABVD regimen, age

Ключові слова: лімфома Ходжкіна, трабекулярна кісткова тканина хребців, хіміотерапія, протокол ABVD, вік.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, трабекулярная костная ткань позвонков, химиотерапия, протокол ABVD, возраст.

INTRODUCTION Patients with solid tumors, acute and chronic leukemias are more commonly diagnosed with bone density alterations, however, only a few studies have been published exploring the dynamics of bone mineral density in Hodgkin lymphoma (HL) patients [9,10]. Although several studies have reported bone mineral density changes in patients with HL [2], there are no prospective studies indicating the impact of age and chemotherapy regimen on vertebral trabecular bone status (VTBS) and it remains unclear.

The aim of the work was to investigate the impact of age as a determinant of VTBS changes; to explore the VTBS changes in Hodgkin lymphoma patients at the diagnostics and after treatment with ABVD chemotherapy regimen.

MATERIALS AND METHODS 40 patients with newly diagnosed HL were hospitalized in Ternopil Regional Oncology Hospital and involved in this study. A definitive diagnosis was been established according to histopathologic subtype of HL (Figure 1), immunohistochemical pattern and national diagnostic criteria.

HL patients were divided according to median age in order to investigate the impact of this determinant on VTBS. We performed an estimation of VTBS parameters at the mid-vertebral levels using CT slices (performed on Philips Brilliance 64 CT Scanner and Siemens SOMATOM Definition AS) and obtained densitometric values of thoracic trabecular bone at diagnosis and after completion of chemotherapy. Densitometry was performed in trabecular bone of thoracic vertebrae using CT image analysis software DICOM format – ClearCanvas Workstation. Direct measurements were conducted at mid-vertebral slices of vertebrae in 5 areas avoiding the cortical bone. The results were obtained in Hounsfield units (HU) [7].

For assessing the structure of VTBS at the mesoscopic level we chose a method of virtual computer-based biopsy of thoracic and lumbar vertebrae (image resolution 1 pixel

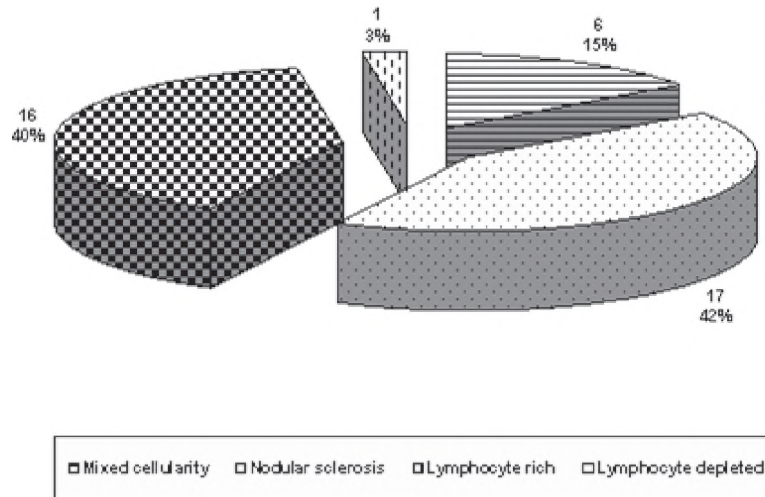


Figure 1. Histological subtypes of Hodgkin lymphoma.

– 1 millimeter). We used specialized medical image analysis software ImageJ with BoneJ plugin which is freely distributed by The National Institute of Health (USA). In order to standardize and stabilize an image obtained, we used Mexican hat wavelet filtering [4]. Trabecular structural parameters calculated in this study were the following [12]: bone surface (BS) [5] which is a basic 2D parameter of vertebral trabecular structure, bone volume fraction (BV/TV) [1,11] reflecting bone mineralization, structure model index (SMI) [13] for determining trabecular geometry, fractal dimension (FD map-counting and box-counting algorithm) [3] that reflects the complexity of branching trabeculae and texture parameters (Angular Second Moment that reflects image uniformity, Inverse Difference Moment, Entropy, Contrast

describing image heterogeneity and may reflect trabecular structural transformation) [8]. All statistical analyses were performed with statistical software (OpenStat® (v. 3.5.5) and Statgraphics (v. 3.0). The robust Brown-Forsythe Levene test was used as a main criterion for statistical analysis [6].

RESULTS AND DISCUSSIONS We conducted a comparative analysis of bone density changes (HU units) at the diagnostics and after completion of chemotherapy in male, female and common group. The differences between median age in those groups were not statistically significant (median age in male group – 36.86±2.50, in female group – 33.74±3.82, in common group – 35.38±2.22).

Table 1 summarizes bone density values in all age groups of HL patients at diagnosis and after completion

Table 1. Densitometric values (HU) of thoracic and lumbar vertebral trabecular tissue in older, younger and common group of HL patients at diagnosis and after completion of chemotherapy

HU	AT DIAGNOSIS			AFTER CHEMOTHERAPY		
	Common group (n=40)*	Younger age group (n=18) ^Δ	Older age group (n=22) ^{Ω Θ}	Common group (n=29)*	Younger age group (n=16) ^Δ	Older age group (n=13) ^{Ω Θ}
Th ₁	241.59±6.16	260.23±9.42	226.34±6.69 Θ	227.07±7.68	239.18±9.01	212.17±12.20
Th ₂	240.13±6.38	257.53±9.51	225.89±7.48 Θ	216.21±8.07*	220.18±11.22 Δ	166.42±12.13 Ψ
Th ₃	236.19±5.88	249.13±10.07	225.59±6.14	213.49±8.49*	216.79±12.09	185.43±9.89 Ω Ψ
Th ₄	229.68±6.55	243.69±11.05	218.22±7.09	205.23±6.32*	213.10±8.36 Δ	180.54±8.76 Ω Ψ
Th ₅	225.48±5.97	244.50±9.06	209.93±6.35 Θ	190.32±8.31*	204.20±9.04 Δ	173.15±8.59 Ω Ψ
Th ₆	218.28±6.63	232.69±9.78	206.48±8.40	195.79±6.79*	199.08±9.40	175.08±12.50 Ω
Th ₇	216.67±6.54	226.97±9.85	208.24±8.53	190.77±6.62*	199.34±10.61 Δ	170.74±12.88
Th ₈	220.48±7.06	235.64±9.39	208.07±9.68	187.60±7.31*	207.53±9.50 Δ	168.51±11.47 Ω Ψ
Th ₉	223.92±7.14	244.22±9.12	207.31±9.37 Θ	192.98±8.13*	209.74±9.04 Δ	165.08±13.09 Ω Ψ
Th ₁₀	222.74±5.85	241.47±7.79	207.41±7.09 Θ	194.23±8.58*	213.31±9.34 Δ	211.32±11.89
Th ₁₁	217.08±6.35	234.38±8.54	202.92±8.17	186.14±7.56*	200.48±8.78 Δ	209.43±12.16
Th ₁₂	209.52±5.94	227.50±8.27	194.81±7.15	182.54±7.89*	196.73±8.31 Δ	195.54±9.28
	AT DIAGNOSIS			AFTER CHEMOTHERAPY		
	Common group (n=30)*	Younger age group (n=14) Δ	Older age group (n=16) Ω Θ	Common group (n=21)*	Younger age group (n=10)	Older age group (n=11) Ω
L ₁	208.36±8.97	233.49±8.68	184.80±13.00 Θ	176.80±9.44*	184.96±13.07 Δ	169.38±13.74
L ₂	202.67±7.96	225.39±8.68	181.36±10.83 Θ	167.32±9.41*	181.42±13.75 Δ	154.51±12.20
L ₃	211.91±10.48	241.96±11.28	185.63±14.25 Θ	167.25±8.58*	183.48±13.55 Δ	152.49±9.22
L ₄	224.71±13.88	272.20±18.57	183.15±13.78 Θ	191.08±16.63*	214.42±29.85	167.74±12.50
L ₅	224.16±10.31	262.63±10.78	188.44±10.32 Θ	201.97±13.90	219.80±21.37	184.14±17.00

Note. Here and in the following tables : Δ; Ω; Ψ – statistically significant difference (0,001<p<0,05) between groups according to the Brown-Forsythe Levene test (* – between common group at diagnosis and after completion of chemotherapy; Δ – in younger age group at diagnosis and after completion of chemotherapy; Ω – in older age group at diagnosis and after completion of chemotherapy; Θ – younger and older age groups at at diagnosis; Ψ – between younger and older age group after completion of chemotherapy).

of chemotherapy. Comparative analysis of bone density changes revealed a significant decrease of BD in thoracic (up to 12.4 %) and lumbar (up to 17.2 %) vertebrae in common age group after completion of chemo compared to the same group at diagnosis, in older age group (up to 17.9 %) compared to the same age group after chemotherapy, in younger age group in thoracic (up to 13.5 %) and lumbar (up to 21.5 %) vertebrae compared to the same age group after chemo, in common group (up to 9.96 %) compared to the same group at the presentation of the disease, in older age group after chemo (up to 17.4 %) compared to younger age group, in older age group in thoracic (up to 13.9 %) and lumbar (up to 24.9 %) vertebrae after chemo compared to younger age group at diagnosis. The calculation of pair correlation by Pearson criterion indicated reliable inverse (negative) correlation between age and densitometric density in all investigated vertebral areas.

Among parameters reflecting trabecular structure and mineralization BS values were significantly higher in older group than in younger group after chemotherapy in almost all thoracic vertebrae as well as BV/TV index was higher in older group (Th2, Th5, L3) compared with younger age group values at diagnosis, in younger age group after chemo compared to the same age group at diagnosis (Th8, Th9), in common group after chemo compared to the same age group at diagnosis. BV values were significantly lower in the following groups: in older age group than in younger age group after completion of chemotherapy, in all lumbar vertebrae in common group after chemo compared to the same group at diagnosis, in younger age group after chemo compared to the same age group at diagnosis. FD values were significantly lower in the following groups: in older age group (Th1, Th8) compared to younger age group at diagnosis, in common group (Th7, L4, L5) after chemo compared to the same group at diagnosis, in younger age group after chemo (Th8, Th11, L2, L4).

SMI values were significantly higher in the following groups: in older age group compared to younger age

group at diagnosis, in older age group compared to the same age group at diagnosis, in common group compared to the same group at diagnosis and SMI was lower in younger age group than in the same age group after chemo. Texture parameters were also studied by using comparative analysis that showed significant decrease of angular second moment, Correlation, Inverse Difference moment values in older age group compared to young age group after completion of chemotherapy, Angular Second moment values were significantly lower after chemo in older age group compared to the same group at diagnosis, Contrast and Angular Second moment values were lower in younger age group after chemo than in the same group at diagnosis, Inverse difference moment values were significantly lower in older age group compared to younger group after chemo and in common group after it (L1, L5).

We also conducted a comparative analysis of densitometric values (listed in table 2) of thoracic and lumbar vertebral trabecular tissue in groups of HL patients who received ABVD chemotherapy regimen, which is the most common protocol for HL treatment, compared to initial values (HU) at diagnosis.

There were no statistically significant differences between BD values (listed in table 1) in common group of HL patients and the group of patients at diagnosis who would receive ABVD chemotherapy regimen. Analysis showed significant decrease (up to 13.8 % in thoracic and up to 19.9 % in lumbar vertebrae) of BD values in a group of HL patients who received 4-6 cycles of chemotherapy and the approximate total treatment duration and therefore the time of bone density loss is 4-6 months respectively.

Further analysis of structural parameters showed significantly higher values of BV (Th5-Th12) on a group of patients who received chemotherapy compared to patients at diagnosis, BV/TV index was significantly higher after chemo compared to a group of patients at diagnosis. SMI that indicates trabecular transformation was significantly higher in patients after chemotherapy

Table 2. Densitometric values (HU) of thoracic and lumbar vertebral trabecular tissue in groups of HL patients who received ABVD chemotherapy regimen compared to initial values at diagnosis

HU	AT Diagnosis	AFTER CHEMOTHERAPY
	<i>ABVD (n=27)</i>	<i>ABVD (n=21)</i>
Th ₁	236,56±6,54	228,54±9,64
Th ₂	238,10±7,94	215,09±10,58
Th ₃	240,20±7,44	216,96±10,55 *
Th ₄	232,50±8,25	206,19±8,22 *
Th ₅	220,91±9,59	184,24±10,52 *
Th ₆	226,53±7,93	199,89±8,61 *
Th ₇	213,90±8,62	188,64±8,08 *
Th ₈	217,51±8,72	188,22±9,42
Th ₉	220,69±9,94	188,59±9,79 *
Th ₁₀	221,42±7,62	188,02±10,22 *
Th ₁₁	220,07±7,55	184,14±9,28 *
Th ₁₂	209,78±7,51	179,37±10,46 *
	<i>ABVD (n=16)</i>	<i>ABVD (n=15)</i>
L ₁	204,54±11,99	172,72±12,26 *
L ₂	201,83±11,78	159,49±11,32 *
L ₃	208,73±15,08	160,43±10,20 *
L ₄	223,35±21,16	192,11±23,44
L ₅	215,99±12,79	194,51±18,28

Note. Here and in the following tables: * – statistically significant difference between groups at diagnosis and after completion of chemotherapy.

compared to those patients at diagnosis. FD values were controversial (significantly lower in Th7 and higher in Th11, Th120 after chemotherapy. Analysis of texture parameters revealed that Angular Second moment values were significantly lower (Th7, Th8) after chemotherapy than in patients at diagnosis, however Entropy values tended to increase after chemotherapy in thoracic vertebrae. No statistically significant differences were found in lumbar vertebrae.

CONCLUSIONS The above mentioned findings suggest that age and standard chemotherapy regimen for HL treatment are important predisposing factors for VTB qualitative and quantitative changes of structural trabecular parameters and therefore may cause structural alteration. Significant percentage of bone density loss in both thoracic and lumbar segments of the vertebral column during 4–6 months of chemotherapy should be taken into account as a major risk factor in all age groups of HL patients for prior evaluation of VTBTS and timely prevention of these side effects.

REFERENCES

1. Chen H. Age-Related Changes in Trabecular and Cortical Bone Microstructure / H. Chen, X. Zhou // *International Journal of Endocrinology*. – 2013. – P. 213–234.
2. Bone mineral density screening should be routine in lymphoma patients / Thompson M. A., Westin J. R. // *Annals of Oncology*. – 2014. – № 25 (4). – P. 913–914.
3. Lespessailles E. Bone Texture Analysis on Direct Digital Radiographic Images: Precision Study and Relationship with Bone Mineral Density at the Os Calcis / E. Lespessailles, C. Gadois [et al.] // *Calcified Tissue International*. – 2007. – № 80(2). – P. 97–102.
4. Doube M. Bone J: Free and extensible bone image analysis in ImageJ / M. Doube, M. Kiosowski // *Bone*. – 2010. – № 47(6). – P. 1076–1079.
5. Bouxsein M. L. Quantifying the material and structural determinants of bone strength / M. L. Bouxsein, E. Seeman // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. – 2015. – № 23(6). – P. 741–753.
6. Brown M. B. Robust tests for the equality of variances / M. B. Brown, A. B. Forsythe // *Journal of the American Statistical Association*. – 1974. – № 69. – P. 264–267.
7. Engelke K. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions / K. Engelke, J. E. Adams // *Journal of clinical densitometry*. – 2008. – № 11(1). – P. 123–162.
8. Kardamakis D. *Series Cancer Metastasis: Biology and Treatment* Vol. 12. / D. Kardamakis, V. Vassilou, E. Chow. – Springer, 2009. – P. 400.
9. Late adverse effects of premature menopause in Hodgkin lymphoma survivors: design of a cohort study / I. M. Krul, A. W. Opstal-van Winden, S. S. Shagen [et al.] // 9th international symposium on Hodgkin lymphoma, Abstract book. - *Haematologica*. – 2013. – 98(Suppl 2). – P. 63.
10. Long-term gonadal dysfunction and its impact on bone mineralization in patients following COPP/ABVD chemotherapy for Hodgkin's disease / E. D. Kreuser, D. Felsenberg, D. Behles [et al.] // *Ann. Oncol.* – 1992. – Vol. 3(4). – P. 105–110.
11. Mazurkiewicz A. Relationships between structure, density and strength of human trabecular bone / A. Mazurkiewicz, T. Topolicki // *Acta of Bioengineering and Biomechanics*. – 2009. – № 11 (4). – P. 55–61.
12. Dempster D. W. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: A 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee / D. W. Dempster, J. E. Compston // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2013. – № 28(1). – P. 2–17.
13. Legrand E. Trabecular bone microarchitecture is related to the number of risk factors and etiology in osteoporotic men / E. Legrand, G. Audran // *Microscopy Research and Technique*. – 2007. – № 70(11). – P. 952–959.

Received 11.03.15

УДК 616.831-001.31: 534.222.2 "364".

©Ю. В. Кас¹, В. О. Коршняк², В. Т. Поліщук¹Військово-медичний клінічний центр північного регіону¹, м. Харків
ДУ "Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України"², м. Харків**ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРОЇ ЗАКРИТОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ, ЗУМОВЛЕНОЇ ВИБУХОВОЮ ХВИЛЕЮ, В УЧАСНИКІВ БОЙОВИХ ДІЙ НА СХОДІ УКРАЇНИ**

ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРОЇ ЗАКРИТОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ, ЗУМОВЛЕНОЇ ВИБУХОВОЮ ХВИЛЕЮ, В УЧАСНИКІВ БОЙОВИХ ДІЙ НА СХОДІ УКРАЇНИ – Обстежено та вивчено неврологічний статус та стан вегетативної нервової системи у 39 хворих в гострому періоді закритої черепно-мозкової травми, які перебували на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні військово-медичного госпіталю північного регіону. Виявлено особливості в неврологічному статусі цієї групи хворих на відміну від побутових травм. Показано, що черепно-мозкова травма, яка зумовлена вибуховою хвилею, перебігає значно тяжче, ніж інша травма, одержана в мирний час.

ОСОБЕННОСТИ ОСТРОЙ ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВЗРЫВНОЙ ВОЛНОЙ, В УЧАСТНИКОВ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ НА ВОСТОКЕ УКРАИНЫ – Обследовано и изучено неврологический статус и состояние вегетативной нервной системы у 39 больных в остром периоде закрытой черепно-мозговой травмы, которые находились на стационарном лечении в неврологическом отделении военно-медицинского госпиталя северного региона. Выявлено особенности в неврологическом статусе этой группы больных в отличие от бытовых травм. Показано, что черепно-мозговая травма, которая обусловлена взрывной волной, протекает значительно тяжелее, нежели травма, полученная в мирное время.

FEATURES OF ACUTE CLOSED CRANIO-CEREBRAL INJURY WHICH IS CAUSED BY THE BLAST WAVE IN PARTICIPANTS FIGHTING IN THE EAST OF UKRAINE – There was examined and studied the neurological status and condition of the autonomic nervous system in 39 patients in acute closed head injury who were hospitalized in the neurological separated military medical hospital of the northern region. The features of neurological status in this group of patients as opposed to domestic injury were set. It is shown that traumatic brain injury, which is caused by blast is considerably more difficult than other injury received in peacetime.

Ключові слова: гостра черепно-мозкова травма, вибухова хвиля, вегетативна нервова система.

Ключевые слова: острая черепно-мозговая травма, взрывная волна, вегетативная нервная система.

Key words: acute cranio-cerebral injury, blast wave, vegetative nervous system.

ВСТУП На початку XXI століття, на жаль, мають місце тенденції вирішувати проблеми різного масштабу силовими методами. Все це не додає оптимізму відносно найближчого майбутнього. Але жодна війна не може тривати вічно, рано чи пізно вона закінчиться. Травми, які вона нанесла людям, що брали участь у бойових діях, залишаться в них на все життя.

У сучасних війнах частота травм черепа досягає 34,4 % від загального числа поранених, а пошкодження черепа – 76 % від числа постраждалих неврологічного профілю. Все це свідчить про те, що в сучасних військових конфліктах черепно-мозкова травма (ЧМТ) справляє значний вплив на боєздатність військовослужбовців [1].

Особливою формою закритої черепно-мозкової травми (ЗЧМТ) у період бойових дій є травма, зумовлена вибуховою хвилею від снаряду, що близько розірвався. За період (березень) 2014 – (лютий)

2015 рр. до Військово-медичного клінічного центру північного регіону (м. Харків) прийнято 671 військово-службовця, що брали участь у бойових діях на сході України, із ЗЧМТ, зумовленою вибуховою хвилею. Ці травми являють собою складні, комбіновані пошкодження, що включають у себе струс мозку, акустичні травми та вібротравми. Проте невід'ємною частиною всіх баротравм є істинний струс мозку в результаті дії повітряної хвилі, що нагадує короткий масивний удар широкою щільною поверхнею. При цих травмах виникають значні зміщення ліквору, генералізовані пошкодження вегетативних та неспецифічних структур, що розміщені у стінках і на дні III та IV шлуночків великого мозку, забій медіобазальних відділів мозку у виступи кісток основи черепа і, що дуже важливо, порушення функції мовнослухового апарату, що значною мірою пов'язаний із механізмами скроневої частки [2].

І. С. Раздольский вказує, що потужний потік звукових імпульсів можна розглядати як надсильне адекватне подразнення слухової та функціонально пов'язане із нею мовної кори мозку. В результаті у цих зонах виникає поза межне гальмування з тимчасовим виключенням функцій. При цьому, в окремих випадках функціонально-динамічний патогенез глухоти поєднується з анатомічним пошкодженням слухової зони кори мозку [3].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми обстежили 39 чоловіків у гострому періоді ЗЧМТ, яка зумовлена вибуховою хвилею, які перебували на лікуванні в неврологічному відділенні Військово-медичного клінічного центру північного регіону. Давність травми на момент огляду була від 2 до 5 днів. При отриманні черепно-мозкової травми свідомість втрачали (від 5 до 30 хв) 14 (36±8 %) пацієнтів. Більшість хворих відмічала дальність вибуху снаряду чи міни на відстані від 4–5 до 10–12 метрів від свого місцеперебування. Вік хворих складав 22–36 років.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усім хворим провели детальний неврологічний огляд, вивчення вегетативних показників вегетативної нервової системи (вегетативний тонус, вегетативна реактивність, вегетативне забезпечення діяльності). Як видно з таблиці 1, провідною скаргою хворих був головний біль, що мав місце у всіх обстежених ($p < 0,001$). У подальшому в ранговій послідовності йдуть: порушення сну, запаморочення та сонливість упродовж дня, різке зниження пам'яті, нудота, астеничні прояви ($p < 0,05$). Головний біль у 18 (46±8 %) хворих локалізувався в лобно-скроневої ділянці, 10 (25±7) % біль відмічали в половині голови, в потиличній ділянці – 8 (20±6) %, у 1 (2±2) % – біль локалізувався у тім'яній зоні, "боліла вся голова" – в 2 (5±4) %. Тут потрібно вказати, що на відміну від решти хворих, ці 2 пацієнти одержали травму вибуховою хвилею в обличчя. У них, на відміну від

Таблиця 1. Частота основних суб'єктивних скарг у хворих в гострому періоді ЗЧМТ, зумовлених вибуховою хвилею

Скарга	Кількість хворих	p
Головний біль:	39 (100-2)	p<0,001
– постійний;	19 (49±8)	
– періодичний	20 (51±8)	p<0,01
Запаморочення:	25 (64±8)	p<0,01
– постійне;	4 (10±5)	
– періодичне	21 (54±8)	p<0,01
Нудота	20 (51±8)	p<0,01
Біль в очах	14 (36±8)	
Шум у голові та вухах	19 (49±8)	p<0,05
Астенічні прояви	20 (51±8)	p<0,01
Неврастенічні прояви	16 (41±8)	
Зниження пам'яті	21 (54±8)	p<0,01
Страхи	7 (18±6)	
Підвищена пітливість	18 (46±8)	
Сонливість упродовж дня	25 (64±8)	p<0,01
Поганий сон	29 (74±7)	p<0,01
Тремор рук	6 (15±6)	

інших пацієнтів, мало місце різке сповільнення рухових функцій, обличчя було амимічне, гіпосмія, парез рухів очних яблук, відсутність реакції зіниць на світло – мідріаз, зниження слуху з обох боків, виражена набряклість обличчя та передніх 2/3 язика, тотальна больова анестезія, різке зниження сухожильних рефлексів, виражена атаксія при статичних пробах та виражена загальна слабкість, рясний гіпергідроз, синюшність та набряклість дистальних відділів кінцівок, порушення циклу сон-неспанья. Це свідчить про поза межне гальмування усіх важливих центрів центральної нервової системи під час вибухової хвилі безпосередньо в обличчя.

На зниження слуху скаржилися 9 (23±7) % хворих на момент огляду. Фобії відмічали 7 (18±6) % пацієнтів, тремор рук – 6 (15±6) % чоловіків.

У 29 (74±7) % обстежених було порушення сну. Неглибокий поверхневий сон, а також передчасне пробудження, як правило, змінювались в'ялістю, розбитістю, вираженою сонливістю упродовж дня. Незалежно від структури порушення сну, хворі скаржилися на відсутність відчуття відпочинку, часто на нічний та ранковий головний біль. Все це свідчить про дисфункцію у неспецифічних системах мозку, яка спричинена порушенням взаємовідношень між активуючими та синхронізуючими системами мозку, що специфічно порушує цикл сон-неспанья.

Підсумовуючи все вищевказане, можна відмітити, що сучасна бойова черепно-мозкова травма зі струсом та забоем головного мозку легкого ступеня тяжкості характеризується більш тяжчим перебігом у гострому періоді порівняно з черепно-мозковою травмою мирного часу.

Згідно з даними таблиці 2, у неврологічному статусі обстежених, найбільш поширені ознаки стовбурової симптоматики – порушення акту конвергенції, зниження корнеальних рефлексів, ністагм.

У більшості хворих в гострому періоді ЗЧМТ мала місце атаксія при ходьбі, нестійкість при виконанні статичних проб, хиткість у бік при ходінні.

Водночас, слід відмітити яскраво визначені стовбурові симптоми, до яких перш за все відносяться розлади загальної чутливості: больова гіпестезія на обличчі в зонах Зельдера. Варіант гіпестезії: своєрідний сенсомоторний гемісиндром, який відображає недостатність екстралемніскових сенсорних систем. Цей синдром наглядно спостерігався у хворих, які одержали ЗЧМТ вибуховою хвилею з однієї із сторін (правої чи лівої) голови. Він характеризувався у цих хворих зниженням больової чутливості на стороні травми (за гемітипом), на слизових порожнини рота та язичці, зниженням м'язової сили в кінцівках на тому ж боці. Це так званий неспецифічний сенсомоторний гемісиндром екстралемніскового типу, описаний

Таблиця 2. Частота об'єктивних клінічних ознак у хворих в гострому періоді ЗЧМТ, зумовлених вибуховою хвилею

Ознака	Кількість хворих	p
Ністагм	18 (46±8)	
Порушення конвергенції	21 (54±8)	p<0,05
Зниження корнеальних рефлексів	29 (74±4)	p<0,01
Асиметрія обличчя	5 (13±5)	
Девіація язика	7 (18±6)	
Набряклість язика	12 (31±7)	
Сух. анізорефлексія	17 (44±8)	
Порушення чутливості за гемітипом	18 (46±8)	
Тремор повік. пальців рук	22 (56±8)	p<0,05
Атаксія	31 (80±6)	p<0,01
Патологічні симптоми	24 (62±8)	p<0,05
Вегетативні порушення	36 (92±4)	p<0,01
Гіпергідроз	16 (41±8)	

проф. І. Й. Шогамом. Теорія екстралемніскового генезу порушення чутливості передбачає певне значення гальмівних процесів у корі головного мозку, яке виникає при баротравмі, але тут маються на увазі не первинні, а вторинно-кортикальні розлади, генералізовані або регіонарні, пов'язані з порушенням лімбіко-неокортикальних співвідношень, зміною висхідних, що тонізують кору великого мозку, неспецифічних впливів [3].

Порушення з боку вегетативної нервової системи були виявлені у 36 (92±4) % (p<0,001) хворих при обстеженні. Для виявлення вегетативних змін ми використали Запитник для виявлення ознак вегетативних змін – сума балів не повинна перевищувати 15. Кількість хворих, у яких сума балів перевищувала 15, склала 38 (98±2) % чоловіків (p<0,001). Отже, гострий період ЗЧМТ, яка зумовлена вибуховою хвилею, характеризується значними вегетативними порушеннями: це схильність до почервоніння (поблідніння) обличчя, зміна кольору пальців рук, підвищена пітливість (у деяких випадках і під час нічного сну), відчуття нестачі повітря, порушення функції шлунково-кишкового тракту, часті головні болі, швидка втомленість та порушення нічного сну.

Окрім того, ми вивчали у хворих вегетативний тонус (ВТ), вегетативну реактивність (ВР) та вегетативне забезпечення діяльності (ВЗД) за загальноприйнятою методикою [5]. При дослідженні ВР ми враховували закон початкового рівня, відповідно до якого, чим вище початковий рівень вегетативних показників, тим більш в активному та напруженому стані знаходиться система, тим менша можлива при дії збуджуючих стимулів. Якщо висхідний рівень різко змінений,

то збуджуючий агент може спричинити парадоксальну, або антагоністичну реакцію, тобто величина активації, вірогідно, пов'язана з пристимпульним рівнем [5].

Дослідження вегетативного індексу Кердо (ВІ Кердо) ми трактували як нормотонію (ВІ дорівнював нулю), симпатикотонію (ВІ мав позитивне значення), парасимпатикотонію (ВІ мав від'ємне значення).

Вегетативну реактивність трактували як нормальну (сповільнення пульсу на 6–12 ударів на 1 хв), надлишкову – сповільнення частоти пульсу на 12 ударів на 1 хв, спотворену – відсутність сповільнення пульсу. ВЗД інтерпретували ми як нормальне (частота пульсу до 20 ударів на 1 хвилину та підйом артеріального тиску на 15–20 мм рт. ст.), надлишкове (частота пульсу більше 20 ударів на 1 хв при переході з горизонтального положення у вертикальне та підйом артеріального тиску) та недостатнє (прискорення пульсу менше 6 ударів на 1 хв та зниження артеріального тиску на 10–15 мм рт. ст.).

Вивчення ВТ показало, що він був різко знижений (тобто переважала дія парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи).

Як видно з таблиці 3, у хворих із гострою ЗЧМТ, яка зумовлена вибуховою хвилею, ВР була як спотвореною, так і недостатньою у більшості обстежених.

Показники ВЗД дозволяють судити про недостатнє вегетативне забезпечення життєдіяльності. Вказані вегетативні зміни свідчать про значне напруження симпатичних відділів вегетативної нервової системи, які мають відношення до адаптивно-приспосувальних функцій організму, а також про зниження ВР та дезадаптації в сторону недостатнього ВЗД під впливом вибухової хвилі.

Таблиця 3. Стан показників ВР та ВЗД у хворих в гострому періоді ЗЧМТ, зумовленої вибуховою хвилею

Вегетативний показник	Кількість хворих	p
Вегетативна реактивність		
Нормальна	4 (10±5)	p>0,05
Недостатня	16 (41±8)	p>0,05
Підвищена	3 (8±4)	p>0,05
Спотворена	16 (41±8)	
Вегетативне забезпечення діяльності		
Нормальне	3 (8±4)	p>0,05
Надлишкове	14 (36±8)	p>0,05
Недостатнє	22 (56±8)	p<0,05

ВИСНОВКИ За нашими даними, тяжкою клінічною формою ЗЧМТ є направлення вибухової хвилі в обличчя. Зацікавленість I, III та VIII пар черепних нервів при цьому характеризується аносмією або гіпосмією, симптомокомплексом зовнішньої офтальмоплегії та вираженою атаксією. Тісний анатомічний зв'язок ядер медіального переддвер'я частини VIII пари з ядрами окоорухового, блокового та відвідного нервів дає можливість пояснити частково механізм дії вибухової хвилі та неврологічні симптоми, які виникають при цьому [6]. Окрім того, потрібно враховувати не тільки дію вибухової хвилі на головний мозок, але й її складові – дія сильного звуку, сильні спалахи. Все це в комплексі спричиняє пошкодження не тільки ядер в підкіркових центрах, стовбурі мозку та середньому мозку, але в усій центральній нервовій системі.

Закрита черепно-мозкова травма, що зумовлена вибуховою хвилею, є стресом, який опосередковується через головний мозок і призводить до напруження вегетативних механізмів та чітко супроводжується вегетативними порушеннями, що носять перманентний характер. Структурно-функціональна недостатність надсегментарних структур, яка має місце в гострому періоді ЗЧМТ, може розвинути в подальшому житті хворих, коли від них знадобиться напруження адаптивних механізмів, що, у свою чергу, може в подальшому призвести до їх зриву.

ЗЧМТ, отримана в період ведення бойових дій, є комплексом структурно-функціональних змін нервової системи адаптивного плану, які являють собою динамічний, багаторівневий процес. Ступінь вираження та динаміка клінічних проявів, структурних та функціональних порушень, основних патогенетичних

процесів прямо залежать від ступеня тяжкості травми, характеру пошкодження й тривалості перебування в районі бойових дій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бодруг В. П. Патогенез, клиника, диагностика, лечение последствий черепно-мозговой травмы, полученных в военное время : автореф. дисс. на соискание научн. степени. канд. мед. наук. – СПб. : Воен.-мед. академия, 2007. – 19 с.
2. Шогам И. Й. Экстралемнисковые расстройства чувствительности в клинической неврологии / И. Й. Шогам. – К. : Здоров'я, 1988. – 168 с.
3. Раздольский И. Я. Неврологические изменения у пораженных взрывной волной: В кн.: Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. / И. Я. Раздольский. – М., 1951. – Т. 29. – С. 275–286.
4. Назаров В. В. Динамика вегетативных нарушений и астенических расстройств у военнослужащих в остром периоде легкой закрытой черепно-мозговой травмы: автореф. дисс. на соискание научн. степени канд. мед. наук. – СПб. – 2004. – 18 с.
5. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / под ред. А. М. Вейна. – М. : МИА, 2000. – 752 с.
6. Алиферова В. Ф. Патология черепных нервов / В. Ф. Алиферова. – К. : Здоров'я, 1990. – 192 с.

Отримано 18.02.15

УДК 616.5-006.81.03-073.584

©I. Y. Galaychuk, O. S. Hotsko, Y. R. Danylchuk

SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"

SPECTROPHOTOMETRIC DIAGNOSIS OF DERMATOSCOPIC IMAGES OF PIGMENTED SKIN TUMORS

SPECTROPHOTOMETRIC DIAGNOSIS OF DERMATOSCOPIC IMAGES OF PIGMENTED SKIN TUMORS – The method of diagnosis of pigmented skin tumors using spectrophotometric analysis (SPM) of dermatoscopic images was analyzed in the article. The obtained results indicate the possibility of using SPM as an addition to the standard methods of dermatoscopic diagnostics to make the correct diagnosis that is confirmed by clinical examples and are histologically proven.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНА ДІАГНОСТИКА ДЕРМАТОСКОПІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ ПІГМЕНТНИХ ПУХЛИН ШКІРИ – У статті розглядається метод діагностики пігментних пухлин шкіри з використанням спектрофотометричного аналізу (СФМ) дерматоскопічних зображень. Отримані результати свідчать про можливість застосування СФМ як доповнення до стандартних методів дерматоскопічної діагностики для встановлення правильного діагнозу, що підтверджено клінічними прикладами та результатами гістологічного дослідження.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ПИГМЕНТНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ – В статье рассматривается метод диагностики пигментных опухолей кожи с использованием спектрофотометрического анализа (СФМ) дерматоскопических изображений. Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения СФМ как дополнение к стандартным методам дерматоскопической диагностики для установления правильного диагноза, что подтверждено клиническими примерами и результатами гистологического исследования.

Key words: skin melanoma, nevi, diagnosis, spectrophotometry, dermatoscopy.

Ключові слова: меланома шкіри, невуси, діагностика, спектрофотометрія, дерматоскопія.

Ключевые слова: меланома кожи, невусы, диагностика, спектрофотометрия, дерматоскопия.

INTRODUCTION Differential diagnosis of the most atypical melanocytic lesions is extremely complex. There is a large range of non-melanoma tumors that are similar in color with melanoma – venous hemangioma, pigmented basalioma and dyskeratosis. There was noted the fact that superficial melanomas arise on the background of premelanoma nevi and it is important to establish the differences between these lesions. Often neither clinical nor dermatoscopic signs give a clear differential diagnosis. Despite the use of a general diagnostic index (GDI) dermatoscopic diagnosis is subjective and its accuracy in the diagnosis of melanoma is 75–84 % [2–5]. This requires the additional criteria for dermatoscopic diagnosis of pigmented skin lesions. The aim of the study was to develop spectrophotometric criteria of differential diagnosis of pigmented skin lesions based on the analysis of digital dermatoscopic images.

MATERIALS AND METHODS A spectrophotometric analysis of 62 dermatoscopic images of pigmented skin tumors in patients aged 18–63 years (39 women and 21 men) was made. In all cases of pigmented skin lesions such diagnostic and treatment algorithm was used: clinical examination + digital image of tumors; dermatoscopy with digital image; ultrasound diagnostics: thickness measurement, horizontal size and volume of pigmented

formation ("Siemens G60S", L10–5, 7,5–10,0 MHz); spectrophotometry of digital clinical and dermatoscopic images of pigmented skin lesions using computer programs; preoperative cytological diagnosis of pigmented cells after superficial scarification biopsy; postoperative histological diagnosis of the removed skin tumors.

Dermatoscopic images were analyzed by the rule of ABCD with GDI determination. Spectrophotometric analysis (SPM) of digital dermatoscopic images was used to improve diagnostics, that was performed by a computer program Image-J, where histograms of red (R), green (G) and blue (B) colors were received. Then, RGB-spectrophotograms were created in gray scale in Microsoft Excel program. Curves of R-G-B color charts were evaluated regarding the horizontal axis (in units of gray scale) and the vertical axis (amplitude height in %) – these criteria were taken as a basis of the differential diagnosis of pigmented skin tumors of different genesis [1]. Sighting study was done by photobiopsy of "zone of interest" in digital dermatoscopic images of pigmented lesions. Based on the comparison of preoperative spectrophotometric diagnosis with postoperative pathomorphologic data the validity of the proposed method was determined.

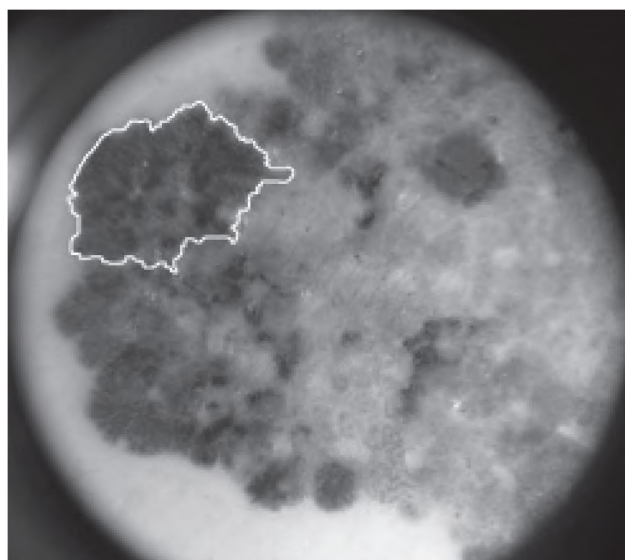


Fig. 1. Dermatoscopic image of superficial spreading melanoma, $\times 10$ (Episcope Welch Allyn, USA); "zone of interest" is contoured.

RESULTS AND DISCUSSION 62 dermatoscopic images of pigmented skin tumors were characterized by the rule of ABCD which included assessment of symmetry, contours, colors, and tumor diameter with GDI determination. In 43 (69 %) cases tumor asymmetry was observed, polychromy – in 39 cases (63 %), edge irregularity of the lesion – in 32 cases (52 %), tumor diameter more than 6 mm was in 56 (90 %) patients. GDI from 1.0 to 4.7 points was found in 51 (82 %) cases,

that is a characteristic of benign process. Potentially malignant lesions were diagnosed in 8 (13 %) cases where GDI was from 4.8 to 5.5. Three lesions were evaluated at 5.1 points, which is typical for a malignant tumor.

The main indications for pigmented lesions removal were: in 45 % of cases – medical history of increasing tumor size, in 31 % – the presence of clinical and

dermatoscopic signs for biopsy, 24 % – the subjective sensations and regular lesions trauma.

According to the results of morphological studies pigmented nevi were observed in 43 cases (included 12 dysplastic nevi), skin melanoma – 8, arterial hemangioma – 6, venous hemangioma – in 5 patients.

Characteristics of RGB spectral graphs of dermatoscopic images of pigmented skin tumors are shown in Figure 2-5.

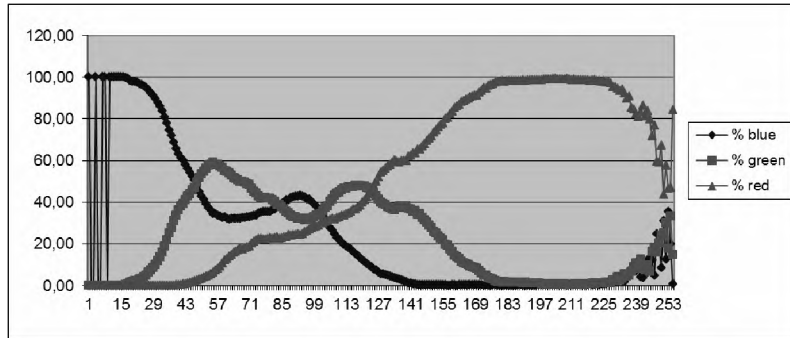


Fig. 2. RGB spectral graphs of melanoma image of the entire dermatoscopic field of view.

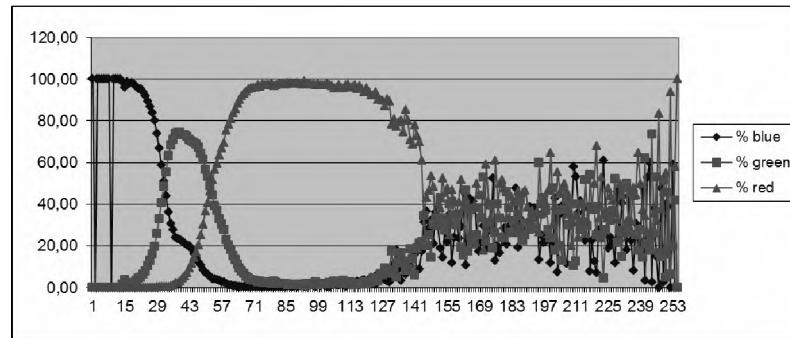


Fig. 3. RGB spectral graphs of "zone of interest" – photobiopsy of dermatoscopic melanoma image.

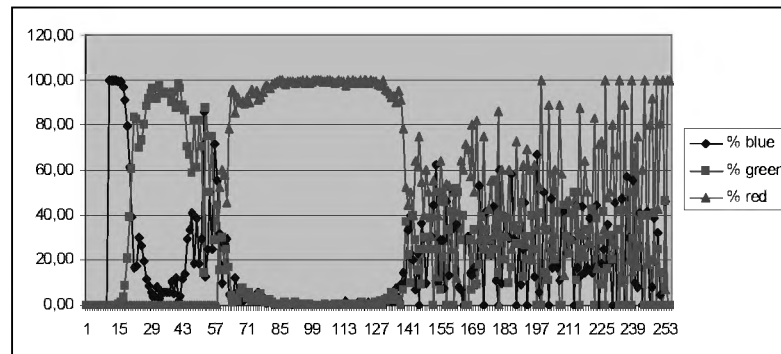


Fig. 4. RGB spectral graphs of dermatoscopic image of pigmented nevus.

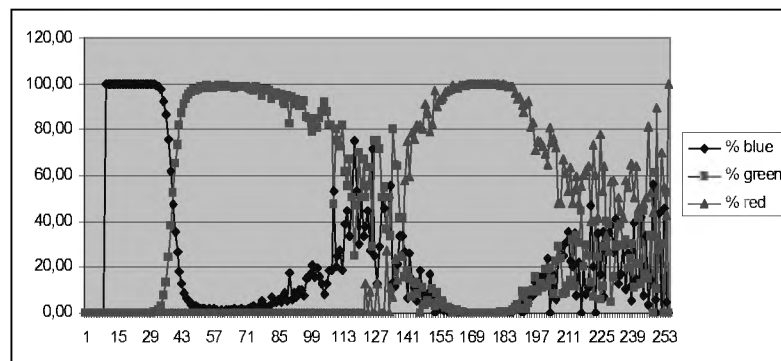


Fig. 5. RGB spectral graphs of dermatoscopic image of arterial hemangioma.

Spectrophotometric analysis of melanoma dermatoscopic image is characterized by increasing of red graphic to the amplitude of 100.0 % on the vertical axis in the range of gray scale of 40–50 units. Photobiopsy of melanoma dermatoscopic image was made in the darkest area of the melanoma. It was characterized by the early rising of red graph.

Pigmented nevi have specific red graphics with a heavy increase in the amplitude. The additional criteria in the diagnosis are graphs of blue and green color, which rise up to 100.0 % mark on the vertical axis.

Arterial hemangiomas (tumors saturated with oxyhemoglobin) have the main red graph with 80.0 – 95.0 % of amplitude on the vertical axis on the right half of gray scale (120–240 units.). Graphs of green and blue color “interweaved” on the left side of gray scale.

CONCLUSIONS 1. Spectrophotometry of digital dermatoscopic images of pigmented skin tumors can be used as an additional criterion in establishing the preliminary diagnosis in patients with suspected skin melanoma at the stage of initial dermatological examination.

2. The use of spectrophotometric analysis of selected areas (“photobiopsy”) of digital dermatoscopic image

provides new diagnostic parameters from different parts of superficial skin melanoma.

3. Further studies will be related to the development of differential spectrophotometric criteria of dermatoscopic images diagnostics for telemedicine consultations.

REFERENCES

1. Пат. 89831 UA, МПК А61В 1/00, А61В 8/00, А61В 10/00. Спосіб дистанційної диференційної діагностики пігментних пухлин шкіри. Галайчук І. Й., Жулкевич І. В., Гоцко О. С. – № u 2013 15450; Заявл. 30.12.13; Опубл. 25.04.14. Бюл. № 8.
2. Bourne P. A Diagnostic algorithm for skin cancer diagnosis combining clinical features with dermatoscopy findings / P. Bourne, C. Rosendahl, J. Keir // *Research Dermatol. Pract. Concept.* – 2012. – Vol. 2 (2). – P. 12.
3. Campos-do-Carmo G. Dermoscopy: basic Concepts / G. Campos-do-Carmo, M. Ramos-e-Silva // *International Journal of Dermatology* – 2008. – Vol. 47. – P. 712–719.
4. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the internet / G. Argenziano, H. Soyer, S. Chimenti [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2003. – Vol. 48. – P. 679–693.
5. Marchioni Bacos R. Dermoscopy of naevoid melanoma / R. Marchioni Bacos // *British Journal of Dermatology.* – 2015. – Vol. 172 (4). – P. 848–849.

Received 11.03.15

ВІДДАЛЕННІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ТА РЕТРОПЕРИТОНЕОСКОПІЧНИХ ОПЕРАЦІЙНИХ ВТРУЧАНЬ З ПРИВОДУ КІСТ НИРОК

ВІДДАЛЕННІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ТА РЕТРОПЕРИТОНЕОСКОПІЧНИХ ОПЕРАЦІЙНИХ ВТРУЧАНЬ З ПРИВОДУ КІСТ НИРОК – У статті наведено віддалені результати власного досвіду виконання лапароскопічних та ретроперитонеоскопічних операційних втручань при кістах нирок порівняно з даними відкритих урологічних операцій. Описано методику виконання ендовідеохірургічних операцій з використанням лапароскопічного та ретроперитонеоскопічного доступів. Показано клінічні переваги малоінвазивних методик.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ И РЕТРОПЕРИТОНЕОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ПОВОДУ КИСТ ПОЧЕК – В статье приведены отдаленные результаты собственного опыта выполнения лапароскопических и ретроперитонеоскопических операционных вмешательств при кистах почек по сравнению с данными открытых урологических операций. Описана методика выполнения эндовидеохирургических операций с использованием лапароскопического и ретроперитонеоскопического доступов. Показано клинические преимущества малоинвазивных методик.

LONG-TERM RESULTS OF LAPAROSCOPIC AND RETROPERITONEOSCOPIC SURGERY FOR RENAL CYSTS – The article presents the long-term results of their own experience of retroperitoneoscopic and laparoscopic surgical interventions in kidney cysts compared with the data of open urological operations. The method of execution endovideosurgical operations using laparoscopic and retroperitoneoscopic accesses was described. Clinical benefits of minimally invasive techniques were shown.

Ключові слова: лапароскопічні, ретроперитонеоскопічні операційні втручання, кіста, нирка.

Ключевые слова: лапароскопические, ретроперитонеоскопические операционные вмешательства, киста, почка.

Key words: retroperitoneoscopic, laparoscopic surgeries, cyst, kidney.

ВСТУП Актуальність вивчення кістозних захворювань нирок зумовлена широкою розповсюдженістю цієї патології. За даними Т. F. Whelan (2010), на ризиках осіб, старших 50 років, знахідки кіст нирок перевищують 50 % [1]. Більшість кіст має безсимптомний перебіг і діагностується лише при виникненні таких ускладнень, як порушення уродинаміки, запальні процеси нирки, нефрогенна гіпертензія, ниркова недостатність. Частина кіст має мінімальну симптоматику у вигляді болю, перехідної гематурії, періодичних порушень відтоку тощо [2, 3]. Частота виявлення кіст особливо зросла сьогодні із застосуванням сучасних візуалізуючих методів діагностики, і в багатьох випадках кісти нирок є випадковою знахідкою при різних обстеженнях. Із впровадженням у клінічну практику комп'ютерної томографії в осіб старшої вікової групи частота виявлення простих кіст при обстеженні складає близько 3 % [4]. Проста кіста нирки зазвичай буває поодиноким, хоча зустрічаються множинні, багатокамерні і, рідше, двобічні кісти. При описі кіст з 1986 року найчастіше користуються класифікацією за М. А. Bosniak, за якою виділяють п'ять категорій за ступенем їх можливої малігнізації [5, 6].

При першій категорії - ризик малігнізації складних кіст нирок менший ніж 2 %, при категорії II і III – ризик малігнізації кіст нирок складає 18 і 33 % відповідно. Близько 92 % кіст нирок при категорії IV має схильність до малігнізації [5].

Діагностика кіст нирок ґрунтується на даних клінічної картини, УЗД, внутрішньовенної урографії, КТ або МРТ, даних лабораторних аналізів крові й сечі. Широке впровадження в практику досягнень сонографії та сучасних методів променевої діагностики дозволяє встановлювати діагноз кістозних захворювань майже в 100 % клінічно значимих випадків [7]. Проте об'єм та послідовність досліджень, що виконуються при підозрі на кісту нирки, різноманітні.

Лікувальна тактика та підходи урологів щодо кістозних захворювань нирок та вибору методу їх лікування суперечливі [8, 9, 10]. Найчастіше, хірургічне втручання при кістах нирок проводиться тільки у випадках ускладнень та вторинних обструкцій, а також при підозрах на злоякісний характер змін. Надійним методом лікування є відкриті операції, але важкий доступ та цілий ряд можливих ускладнень при них підштовхнув до розвитку малоінвазивного напрямку в лікуванні простих кіст нирок. При простих кістах нирок використовуються різні доступи: черезшкірні, лапароскопічні та ретроградні [1, 2, 10]. Разом з тим, залишаються не цілком ясними і найчастіше суперечливими думки про показання до операційного втручання при простих кістах та про методику його проведення, про кращий алгоритм і обсяг інструментальних обстежень, про вибір критеріїв ефективності лікування [11–13].

Метою роботи стало вивчити віддалені результати ретроперитонеоскопічних та лапароскопічних операцій з приводу кіст нирок, порівняти отримані результати з відкритими операційними втручаннями.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У роботі вивчали дані, отримані у 130 пацієнтів, які лікувалися в урологічному відділенні Хмельницької обласної лікарні в період 2011–2013 рр. з приводу кіст нирок із малим ризиком малігнізації, за класифікацією Bosniak I та II категорій. Основну групу склали 96 пацієнтів, прооперованих з використанням ендовідеохірургічних методик. Результати порівнювалися з даними 34 пацієнтів контрольної групи з такою ж патологією, але з відкритими операціями. Віко-стативна структура та передопераційна підготовка хворих не відрізнялися між групами. При виконанні ендовідеохірургічної операції використовували два доступи – лапароскопічний та ретроперитонеоскопічний. Віддалені результати оцінювали в терміни: 1, 3, 6 та 12 місяців після операції. Далі щороку до п'яти років спостереження. При зверненні пацієнта виконували загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, виконували УЗД нирок.

Для оцінки якості життя у віддаленому післяопераційному періоді (ЯЖПП) ми також використовували анкету SF-12, так званий гострий (acute) варіант,

який враховує зміни ЯЖПП за один тиждень і є придатний до динамічного спостереження. Вісім підшкал формують дві основних шкали: фізичного та психічного функціонування, а також загальний показник якості життя. Найбільшу різницю відмічено в інтенсивності болю та рольовому фізичному функціонуванні, що і впливає найбільш істотно на більш низький загальний показник якості життя у пацієнтів після відкритих операцій. Віддалені результати операції оцінювалися у катамнезі із застосуванням ряду таких показників:

- відновлення працездатності;
- якість життя (анкета SF-12);
- рецидиви основного захворювання та необхідність повторних операційних втручань;
- післяопераційні ускладнення;
- стан післяопераційного рубця (м'язова слабкість, грижа) та шкірної чутливості у його ділянці;
- наявність болю в післяопераційній ділянці.

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики (обчислення та порівняння середніх показників кореляції) з використанням програми Statistica 6,0 (StatSoft).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Група пацієнтів із кістами нирок включала 130 осіб (41,7 % від усіх обстежених) – 96 основної групи з EBX операціями та 34 – контрольної. За віком у підгрупу входили хворі від 18 до 74 років (середній вік $(53,5 \pm 1,49)$ року), за статтю – 70 чоловіків та 60 жінок, причому особи, які належали до основної та контрольної груп, мали зіставні статеві-вікові показники без вірогідної різниці. Розміри кістозних утворів нирок перебували в межах від 48 до 120 мм, у середньому розмір кісти складав (68 ± 18) мм. Стосовно розташування, було діагностовано правобічні кісти у 42 % випадків, лівобічні – у 44 %, двобічні – у 14 %. За класифікацією Bosniak, виявлені кісти належали до I та II категорій, з малим ризиком малігнізації.

При клінічному обстеженні у пацієнтів домінували скарги на тупий розпираючий біль у поперековій ділянці (82 % пацієнтів), реєстрували підвищений артеріальний тиск у 60 % хворих, пальпували об'ємні утвори в ділянці нирки – у 19 % пацієнтів, підвищення температури тіла вище 37,5 % було зафіксовано у 6 % хворих, макрогематурію виявили у 4 пацієнтів (3 %). У 16 % пацієнтів кісти нирок було знайдено при скринінговому УЗД.

При вивченні результатів вдалось обстежити загальною 97 пацієнтів, що складало 74,6 % від загальної кількості оперованих, серед них пацієнтів, які оперовані лапароскопічно та ретроперитонеоскопічно було 72, оперованих відкрито – 25 пацієнтів. При обстеженні через місяць повторних операційних втручань з приводу кіст нирок не виконували в жодній групі, артеріальна гіпертензія зберігалась у 30 % пацієнтів. Період реабілітації, характеризований нами як період, протягом якого хворий не міг виконувати роботи, які виконував до операційного втручання, або термін перебування на лікарняному листі мав вірогідну різницю у пацієнтів основної та контрольної груп. Так, в основній групі період реабілітації складав $(14,2 \pm 3,2)$ доби, водночас, у пацієнтів контрольної групи він становив $(29,4 \pm 8,2)$ доби ($p < 0,01$).

Анкетування з використанням анкети SF-12, що проведено через місяць після операції, виявило в обох групах зниження як загального показника якості життя (в основній – до 60,1 %, в контрольній – до 58,2 %), так і двох основних його складових, при цьому, показник фізичного функціонування був на 30 % нижчий, ніж показник психічного функціонування. При подальших зверненнях протягом 6,12 місяців та надалі, вірогідної різниці в показниках анкетування за SF-12 у пацієнтів з малоінвазивними та відкритими операціями не виявлено.

При спостереженні в післяопераційному періоді вдалось отримати дані через рік у 42 (43,3 %) хворих, через три роки у 41 (42,2 %) та через 5 років у 14 (14,5 %) пацієнтів. Встановлено, що рецидив кісти після малоінвазивних втручань, що потребував повторного втручання, був у 1 пацієнта (1,3 %), у 3 пацієнтів спостерігали залишкові явища порожнини кісти до 25–30 мм у діаметрі, що не потребували повторних втручань. Після відкритих втручань у 1 пацієнта, що склало 4 %, відмічено рецидив, який потребував пункції та дренирування, та у 1 пацієнта спостерігали залишкову порожнину кісти до 30 мм, що не потребувала втручання. У віддаленому післяопераційному періоді протягом року спостереження пацієнти після відкритих втручань більше звертали увагу на болючість у ділянці післяопераційного рубця, парестезії або відсутність чутливості в ділянці операційного втручання, що не відмічали пацієнти після малоінвазивних втручань.

ВИСНОВКИ 1. Якість життя (за анкетуванням SF-12) вірогідно краща у пацієнтів після малоінвазивних операційних втручань, порівняно з відкритими, але вказана різниця нівелюється після півроку спостереження.

2. Період реабілітації після виконання ендовідеохірургічних втручань з приводу кіст удвічі менший порівняно з відкритими втручаннями ($(14,2 \pm 3,2)$ доби та $(29,4 \pm 8,2)$ доби відповідно).

3. Відсоток рецидивування кіст після ендовідеохірургічних втручань вірогідно менший (1,3 %) порівняно з відкритими втручаннями (4 %).

Перспективи подальших досліджень – продовжити накопичення досвіду виконання резекції кіст з використанням ендовідеохірургічного доступу. Розробити рекомендації щодо вибору методу лікування кіст нирок залежно від локалізації та класифікації за Bosniak в світлі отриманих даних аналізу віддалених результатів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антонов А. В. Жидкостные образования забрюшинного пространства: диагностика и лечение / А. В. Антонов // Урологические ведомости. – 2012. – Т. 2, № 4. – С. 32–41.
2. The incidence of simple renal cyst by computed tomography / S. Tada, J. Yamagishi, H. Kobayashi [et al.] // Clin. Radiol. – 1983. – Vol. 34. – P. 437–439.
3. Differential diagnosis of complex renal cysts based on lesion size along with the Bosniak renal cyst classification / H. H. Han, K. H. Choi, Y. T. Oh [et al.] // Yonsei Med. J. – 2012. – Vol. 3(4). – P. 729–733.
4. Bosniak M. A. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later / M. A. Bosniak // Radiology. – 2012. – Vol. 262(3). – P. 781–785.

5. Israel G. M. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system / G. M. Israel, N. Hindman, M. A. Bosniak // *Radiology*. – 2004. – Vol. 231, № 2. – P. 365–371.

6. Agarwal M. M. Surgical management of renal cystic disease / M. M. Agarwal, A. K. Hemal // *Curr. Urol. Rep.* – 2011. – Vol. 12(1). – P. 3–10.

7. Management of a simple renal cyst in a complex patient / M. Q. Khan, I. L. Ponor, A. E. Ross, W. Khaliq // *BMJ Case Rep.* – 2013. – Vol. 2013: bcr2013009270.

8. Percutaneous treatment of renal cysts with OK-432 sclerosis / Y. D. Choi, S. Y. Cho, K. S. Cho [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2007. – Vol. 48(2). – P. 270–273.

9. Clinical outcomes of Bosniak category IIF complex renal cysts in Korean patients / J. H. Hwang, C. K. Lee, H. S. Yu [et al.] // *Korean J. Urol.* – 2012. – Vol. 53(6). – P. 386–390.

10. complex renal cyst: it is time to call the oncologist? / A. Granata, A. Basile, G. A. Bruno [et al.] // *Int. J. Nephrol.* – 2011. – Vol. 2011: 893985.

11. Whelan T. F. Guidelines on the management of renal cyst disease / Thomas F. Whelan // *Can. Urol. Assoc. J.* – 2010. – Vol. 4(2). – P. 98–99.

Отримано 23.01.15

ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.3 – 089.888.11:616 – 093/-098

©Т. О. Лісяна, І. Г. Пономарьова, Я. О. Сопко, Л. І. Добровичська, О. А. Ковальчук¹
 ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України”,
 лабораторія мікробіології, м. Київ
 Шевченківське районне лабораторне відділення ВП Оболонський міжрайонний відділ
 лабораторних досліджень ДУ “Київський МЛЦ ДСЕСУ”¹

МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ПІСЛЯ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ

МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ПІСЛЯ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ – Проведено оцінку мікробіоценозу репродуктивного тракту в жінок у різні терміни вагітності після екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Встановлено, що в обстежених пацієнток у першому триместрі вагітності не виявлено суттєвих змін показників контамінації статевих шляхів потенційно патогенною мікрофлорою та збудниками іншої етіології. В другому триместрі вагітності біоценоз статевих шляхів характеризується формуванням дисбалансу між рівнем висіву захисної мікрофлори та представниками транзитних видів мікроорганізмів, в третьому триместрі вагітності у вагітних відбувається відновлення окремих показників мікробіоценозу репродуктивної системи.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ – Проведена оценка микробиоценоза репродуктивного тракта у женщин в различные сроки беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Установлено, что в обследованных пациенток в первом триместре беременности не выявлено существенных изменений показателей контаминации половых путей потенциально патогенной микрофлорой и возбудителями другой этиологии. Во втором триместре беременности биоценоз половых путей характеризуется формированием дисбаланса между уровнем защитной микрофлоры и представителями транзитных видов микроорганизмов, в третьем триместре беременности у беременных происходит восстановление отдельных показателей микробиоценоза репродуктивной системы.

MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE GENITAL TRACT IN PREGNANT WOMEN AFTER IN VITRO FERTILIZATION – The estimation of microbiocenosis of reproductive highway is conducted for women in the different terms of pregnancy after in vitro fertilization (IVF). It is set that for the inspected patients in the first trimester of pregnancy it is not educed substantial changes of indexes of contamination of genital tracts potentially by a pathogenic microflora and causative agents of other etiology. In a midpregnancy the biocenosis of genital tracts is characterized by forming of disbalance between the level of protective microflora and conditionally – pathogenic microorganisms, and in the third trimester of pregnancy the pregnant has the renewal of microbiocenosis of the reproductive system.

Ключові слова: біоценоз піхви, вагітність, екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ).

Ключевые слова: биоценоз влагалища, беременность, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО).

Key words: biocenosis of vagina, pregnancy, in vitro fertilization (IVF).

ВСТУП На сучасному етапі у розвинутих країнах світу та в Україні широко застосовуються методи допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), зокрема екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ). Пробле-

ма досягнення їх ефективності залишається актуальною [1–3].

Результати досліджень останніх років свідчать, що значний негативний вплив на перебіг вагітності та її результати після ЕКЗ має інфікування статевих шляхів. У програму підготовки до ЕКЗ входить використання гормональних та антибактеріальних препаратів, що знижує імунореактивність організму та погіршує мікро-екологію репродуктивної системи жінок [4, 5].

Ризик інфікування під час проведення ЕКЗ може бути пов'язаний з деструкцією слизових оболонок генітальних органів, порушенням гемодинаміки, місцевим імунodefіцитом [6, 7].

У розвитку інфекційних ускладнень після ЕКЗ велику роль відіграє колонізаційна резистентність слизових оболонок, яка зумовлює стійкість її епітелію до колонізації умовно-патогенними мікроорганізмами [8–11].

В етіології інфекційних ускладнень після ЕКЗ бере участь широкий спектр збудників: бактерії, віруси, трихомонади, гриби, хламідії, уреоплазми, мікоплазми. Ці збудники здатні порушувати захисний бар'єр слизових оболонок, проникати в епітелій та прилеглі тканини, викликати місцевий запальний процес або в подальшому генералізовану інфекцію [12,13].

У результаті виникнення інфекційних ускладнень часто реєструють бактеріальні інфекції, етіологічними чинниками яких є грампозитивні коки (епідермальний та золотистий стафілокок, ентерокок, стрептококи різних серологічних груп), а також ентеробактерії (ешерихії, ентеробактер, клебсієла). Вірулентність мікробної флори, що сприяє розповсюдженню інфекції, пов'язана з бактеріальними екзо- та ендотоксинами. Вони спричиняють лізис еритроцитів та лейкоцитів, а також призводять до протеолізу клітин. Ендотоксин, який виділяють кишкові бактерії, порушує мікроциркуляцію та систему згортання крові [14–16].

В останні роки збільшилась частота діагностики у хворих із запальними захворюваннями статевих шляхів (ЗЗСШ) та гарднерельозом. *Gardnerella vaginalis* не продукує каталазу й оксидазу, отже, легко вразлива для перекису водню і активованого кисню. Однак на фоні пригнічення її головних антагоністів – лактобактерій *Gardnerella vaginalis* набуває патогенних властивостей, які проявляються в продукуванні ферменту спалідази, активної до глобулярних глікопротеїдів слизової оболонки піхви [17, 18].

Особливої уваги в етіології репродуктивних втрат приділяється хламідіям. Як відомо, наслідками генітального хламідіозу, окрім безпліддя, є позаматкова

вагітність або невиношування вагітності. Поряд з безпосереднім пошкоджувальним впливом хламідій на клітини господаря, велике значення має токсична активність збудника, пов'язана з ендотоксिनотодібними компонентами та з токсичними субстанціями [19–21].

Важливу роль в етіології запальних захворювань статевих органів та у патології вагітності відіграють вірусні інфекції. Віруси здатні модифікувати антигени клітинних мембран та розповсюджуватись на сусідні клітини у вигляді інфекційних часток, що не знищуються ні антитілами, ні системою комплементу. В такій ситуації при нездатності системи інтерферону та натуральних кілерів лізувати заражені вірусом клітини, виникає тривала персистенція вірусу [22–24].

Вищенаведені дані свідчать, що у вагітних після ЕКЗ існує значний ризик розвитку інфекційних ускладнень, який, з одного боку, зумовлений фізіологічним імунodefіцитом, який виникає під час вагітності, з іншого боку, пов'язаний зі ступенем вірулентності, інвазивності, здатності до персистенції збудників інфекцій різної етіології.

Метою роботи була комплексна оцінка змін мікробіоценозу репродуктивного тракту в жінок з трубно-перитонеальним непліддям у різні терміни вагітності після ЕКЗ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ З метою оцінки стану мікроекології статевих шляхів у різні терміни вагітності після ЕКЗ обстежено 64 жінки з трубно-перитонеальним непліддям та 62 жінки з фізіологічним перебігом вагітності (група порівняння).

Аналіз бактеріального спектра піхви та облік результатів здійснювали згідно з наказом № 535 МОЗ СРСР від 1985 р. та наказом № 234 МОЗ України від 2005 р.

Для висіву слизу статевих шляхів використовували наступні диференційно-діагностичні поживні середовища: кров'яний агар, жовточко-сольовий агар, "шоколадний" агар, середовища Ендо, Плоскірева, Сабуро, середовище АГВ, середовище MRS для лактобацил. Посіви здійснювали методом секторного посіву на щільні поживні середовища, що дозволяє визначити ступінь мікробного обсіменіння та виявити максимально можливий спектр аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлор.

Діагностику хламідіозу, уреоплазмозу, мікоплазмозу, герпесу та ЦМВ здійснювали люмінесцентним методом за допомогою наборів "Хлами-Скан", "Уреа-Скан" та "Міко-Скан", "Герпес-Скан", "ЦМВ-Скан" (Москва).

Гарднерельоз діагностували методом бактеріоскопії шляхом фарбування мазків за Романовським з подальшими підрахуванням "ключових" клітин, постановкою амінового тесту, визначенням рН.

Результати бактеріологічних досліджень підлягали статистичній обробці за методом Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Бактеріологічні дослідження проводили після ЕКЗ у різні терміни вагітності. Мікробіоценоз статевих шляхів у жінок першої групи після ЕКЗ в першому триместрі вагітності переважно складався з представників захисної мікрофлори (лактобацил), грампозитивних факультативно анаеробних мікроорганізмів, деяких представників грамнегативних бактерій та грибів роду *Candida*.

Серед транзитних мікроорганізмів у вагітних після ЕКЗ в першому триместрі вагітності переважно

виділялись стафілококи (стафілокок епідермальний з гемолізом – 20,3 %) та стрептококи (зеленящий стрептокок – 18,8 %). Частота контамінації статевих шляхів ентеробактеріями була незначною: кишкова паличка – 15,6 %, клебсієла – 14,1 %.

Несуттєво відрізнялась від норми частота діагностики уреоплазмозу (9,4 %), мікоплазмозу (10,9 %) та гарднерельозу (14,1 %).

У жінок після ЕКЗ в першому триместрі вагітності встановлено підвищення частоти висіву грибів роду *Candida* (26,6 %). Також, порівняно зі здоровими вагітними жінками, спостерігалось підвищення частоти діагностики хламідіозу (21,9 %) та вірусних інфекцій (герпес – 23,4 %, ЦМВ – 18,8 %).

Асоціативні форми бактеріального обсіменіння статевих шляхів зареєстровано у 28,2 % жінок, обстежених в першому триместрі вагітності. Переважно виявлялись дво- та трикомпонентні асоціації умовно-патогенної мікрофлори, до складу яких найчастіше входили різні види стафілококів та гриби роду *Candida* або ентеробактерії разом із грибами роду *Candida*.

Кількісні показники висіву умовно-патогенних бактерій у більшості обстежених жінок (62,5 %) в першому триместрі вагітності не перевищували діагностичний рівень (<lg 4,0 КУО/мл).

Такі потенційно патогенні мікроорганізми, як стрептокок піогенний, ешерихії з гемолітичними властивостями не входили до спектра мікрофлори, що виділена в обстежених жінок після ЕКЗ у першому триместрі вагітності.

До ознак вірулентності та персистенції мікрофлори належить їх гемолітична та антилізоцимна активність, серорезистентність, стійкість до лейкодефенсинів та до антибіотиків. Наявність у репродуктивному тракті жінок мікрофлори з такими "агресивними" біопрфілями може збільшувати ризик розвитку інфекційно-запальних ускладнень після ЕКЗ.

Аналіз показників висіву захисної мікрофлори у жінок після ЕКЗ в першому триместрі вагітності свідчить про їх збереження на рівні норми у 79,7 % випадків та про їх недостатність – у 17,2 % обстежених.

Кількісні показники реєстрації лактобацил у жінок даної групи мали тенденцію до зниження (lg 4,8 КУО/мл) порівняно з показниками, виявленими у здорових жінок. Відомо, що лактобацили виконують цілий ряд функцій, які запобігають колонізації репродуктивного тракту жінок патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою.

Застосування методу бактеріоскопії у жінок після ЕКЗ в першому триместрі вагітності дозволило виявити три основні варіанти порушень мікроекології статевих шляхів. I варіант – вагініт виявлено у 17,2 % обстежених, II варіант – вагіноз виявлено у 10,9 % жінок, III варіант – кандидоз виявлено в 23,4 % випадків. У 48,5 % жінок в першому триместрі вагітності зареєстровано нормоценоз репродуктивної системи (рис. 1).

Таким чином, дані, одержані в результаті бактеріологічного обстеження вагітних жінок після ЕКЗ в першому триместрі вагітності, свідчать про несуттєві порушення мікроекології піхви. Зокрема, зміни мікробіоценозу проявлялись у збільшенні показників висіву стафілококів, що не мали патогенних властивостей, грибів роду *Candida* та в підвищенні рівня інфікування жінок вірусами та хламідіями.

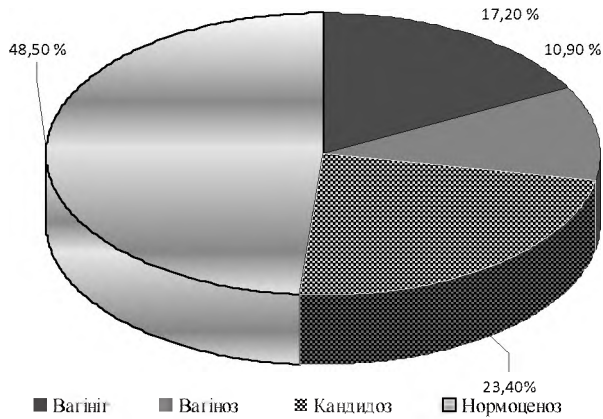


Рис. 1. Порушення мікробіоценозу статевих шляхів у жінок після ЕКЗ в першому триместрі вагітності.

При обстеженні жінок після ЕКЗ в другому триместрі вагітності спостерігалось погіршення окремих показників мікроекології репродуктивного тракту. Зареєстровано підвищення частоти та кількісних показників висіву потенційно-патогенних стафілококів, стрептококів та деяких ентеробактерій. Так, частота висіву стафілокока золотистого складала 14,1%, стафілокока епідермального з гемолізом – 18,8 %. У спектрі виділеної мікрофлори з незначною частотою виявлялась кишкова паличка з гемолізом (7,8 %). Кількісні показники висіву кишкової палички без гемолізу, клебсієли та ентеробактера мали тенденцію до збільшення (lg 3,8 – lg 4,2 КУО/мл).

Статистично вірогідно перебільшували норму показники висіву стафілокока епідермального без гемоліза (lg 5,2 КУО/мл та ентерокока (lg 4,5 КУО/мл).

У спектрі виділеної мікрофлори в жінок у другому триместрі вагітності збільшилася питома вага стрептококів з патогенними властивостями. Але кількісні показники їх висіву були незначними та не перебільшували рівень норми (<lg 4,0 КУО/мл).

У другому триместрі вагітності в обстежених жінок збільшилась частота асоціативних форм бактеріальної контамінації піхви (48,4 %). Тенденцію до збільшення мала частота діагностики мікоплазмозу, уреоплазмозу та особливо гарднерельозу (відповідно 12,5; 15,6; 18,8 %).

Показники вірусного та хламідійного інфікування в другому триместрі вагітності суттєво не зміню-

вались (герпес – 26,6 %, ЦМВ – 15,6 %, хламідіоз – 23,4 %).

При обстеженні в другому триместрі вагітності у жінок після ЕКЗ виявлено погіршення показників висіву захисної мікрофлори. Збільшилась кількість жінок, які мали дефіцит лактобацил (32,8 %) та зменшилися кількісні показники їх реєстрації (lg 4,2 КУО/мл).

Бактеріоскопічні дослідження, проведені у жінок після ЕКЗ в другому триместрі вагітності, дозволили встановити збільшення частоти реєстрації кандидозу (31,3 %) та тенденцію до зростання частоти діагностики вагініту (20,3 %) та вагінозу (18,8 %). Нормобіоценоз статевих шляхів у жінок в другому триместрі вагітності виявлявся з меншою частотою (29,6 %), ніж в першому триместрі вагітності (рис. 2).

Таким чином, слід відзначити, що у жінок, обстежених після ЕКЗ в другому триместрі вагітності, зареєстровано погіршення показників мікроекології статевих шляхів.

Аналіз стану мікроекології цервікального каналу в жінок після ЕКЗ у третьому триместрі вагітності свідчить про відновлення до показників норми більшості показників контамінації статевих шляхів різними інфекційними агентами. В третьому триместрі вагітності значно зменшилась частота обсіменіння піхви потенційно патогенною мікрофлорою. Так, частота вияву різних видів стафілококів знаходилась в межах 7,8–12,5 %, ентеробактерій у межах 6,3–10,9 %.

Знизилась частота діагностики кандидозу, гарднерельозу, мікоплазмозу та уреоплазмозу (відповідно 17,2; 14,1; 9,4; 10,9 %). Відмічено тенденцію до зменшення рівня вірусного та хламідійного інфікування (герпес – 18,8 %, ЦМВ – 14,1 %, хламідії – 15,6 %). Асоціативні форми інфікування статевих шляхів виявлялись з меншою частотою, ніж в попередніх термінах вагітності (23,4 %).

Зменшення контамінації статевих шляхів збудниками різної етіології, яке зареєстровано в третьому триместрі вагітності, відбувалось на тлі суттєвого зростання рівня захисної мікрофлори. Рівень висіву лактобацил в третьому триместрі вагітності значно збільшився та складав lg 6,0 КУО/мл. Але дефіцит лактофлори виявлено у 21,9 % обстежених. У жінок після ЕКЗ в третьому триместрі вагітності спостерігалось зменшення частоти реєстрації вагініту (10,9 %), вагінозу (9,4 %) та кандидозу (17,2 %) та значно збільшилась частота реєстрації нормобіоценозу (62,5 %) (рис.3).

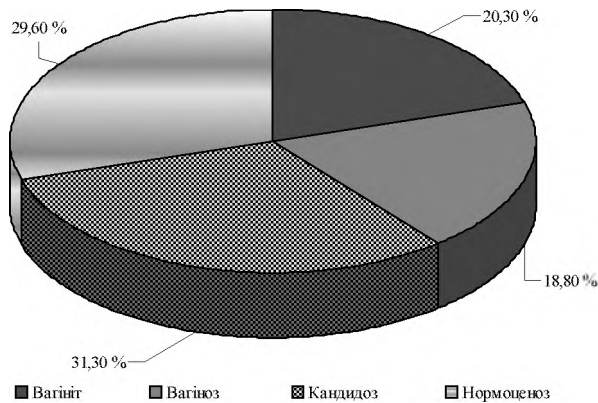


Рис. 2. Порушення мікробіоценозу статевих шляхів у жінок після ЕКЗ в другому триместрі вагітності.

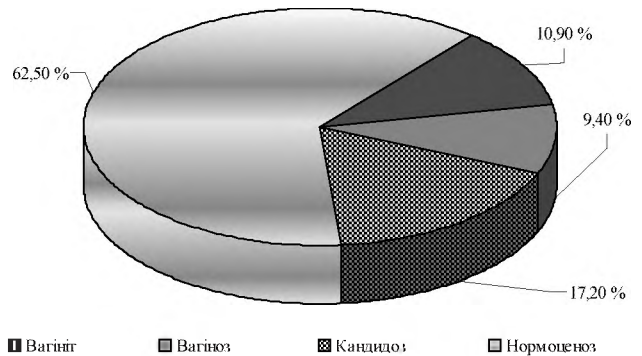


Рис. 3. Порушення мікробіоценозу статевих шляхів у жінок після ЕКЗ в третьому триместрі вагітності.

Отримані результати свідчать про покращення стану мікроекології статевих шляхів у жінок після ЕКЗ, обстежених у третьому триместрі вагітності.

Підсумовуючи результати роботи, слід відзначити, що у вагітних після ЕКЗ в першому триместрі вагітності не спостерігалось суттєвих порушень мікроекології статевих шляхів. У другому триместрі вагітності зареєстровано погіршення показників обсіменіння статевих шляхів потенційно-патогенною мікрофлорою, грибами роду *Candida* та іншими інфекційними агентами. В третьому триместрі вагітності напередодні пологів у жінок після ЕКЗ спостерігалось відновлення окремих показників біоценозу статевих шляхів.

ВИСНОВКИ 1. У першому триместрі вагітності у вагітних після ЕКЗ не виявлено суттєвих змін показників контамінації статевих шляхів потенційно-патогенною мікрофлорою та збудниками іншої етіології. В другому триместрі вагітності у жінок реєструється формування дисбалансу між рівнем висіву захисної мікрофлори та представниками транзиторних видів мікроорганізмів. У третьому триместрі вагітності в більшості (62,5 %) вагітних відбувається відновлення мікробіоценозу репродуктивної системи.

2. Патологічний мікробіоценоз піхви, який формується у вагітних після ЕКЗ в другому триместрі вагітності, проявляється збільшенням якісних та кількісних показників вияву стафілококів, стрептококів, ентеробактерій та помірним дефіцитом лактобацил. Також у вагітних реєструється збільшення рівня вірусно-хламідійного інфікування, значна частота діагностики кандидозу та наявність збудників, здатних до внутрішньоклітинної персистенції.

3. Одержанні дані свідчать про необхідність контролю за станом мікроекології репродуктивної системи вагітних після ЕКЗ у динаміці вагітності з метою прогнозування виникнення інфекційних ускладнень та для своєчасного застосування лікувально-реабілітаційних заходів, спрямованих на корекцію мікроекологічних порушень та досягнення позитивних результатів ЕКЗ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Данкович Н. А. Причины и формы бесплодия. Современные возможности диагностики и лечения / Н. А. Данкович, В. Н. Воробей-Виховская // *Здоровье женщины*. – 2013. – № 3 (79). – С. 192–197.
2. The International Committee For Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology / F. Zegers-Hochschild, G. D. Adamson, J. de Mouzon [et al.] // *HumReprod*. – 2009. – Vol. 24. – P. 2683–2687.
3. Elise S. Pelzer. The isolation and identification of microorganisms in the reproductive environment: The potential impact on the IVF culture system and on IVF Outcomes / S. Elise Pelzer, A. John Allan // *The Journal of Clinical Embryology*. – 2011. – Vol. 15, Issue 3. – P. 44–53.
4. Microbial colonization of follicular fluid: alterations in cytokine expression and adverse assisted reproduction technology outcomes / E. S. Pelzer, J. A. Allan, K. Cunningham [et al.] // *Hum. Reprod*. – 2011. – Vol. 26. – P. 1799–1812.
5. Endocrine control of mucosal immunity in the female reproductive tract: impact of environmental disruptors / B. Dunbar, M. Patel, J. Fahey, C. Wira // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2012. – Vol. 354. – P. 85–93.
6. Медведев Б. И. Этиология хронического воспалительного процесса половых органов у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием / Б. И. Медведев, Л. Ф. Зайнетдинова // *Вестник ЮУрГУ*. – 2010. – № 37. – С. 44–46.
7. The dynamics of the vaginal microbiome during infertility therapy with in vitro fertilization-embryo transfer / [R. W. Hyman, C. N. Herndon, H. Jiang et al.] // *Assist Reprod Genet*. – 2012. – Vol. 29. – P. 105–115.
8. Чалова Л. Р. Коррекция микроценоза влагалища у пациенток программы ЭКО / Л. Р. Чалова // *Репродуктивная медицина: научно-практический журнал*. – 2012. – № 3–4 (12–13). – С. 1–5.
9. Сударикова Е. Г. Состояние микробиоценоза влагалища у пациенток в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Е. Г. Сударикова, С. И. Билимова, Т. Е. Бызова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2010. – № 2. – С. 49–51.
10. The levels of bacterial contamination of the embryo transfer catheter relate negatively to the outcome of embryo transfer / [Ismail Adoul Fotouh et al.] // *Bacterial contamination of ET catheter*. – 2008. – Vol. 13, №. 1. – P. 39–43.
11. Немова И. С. Роль микоплазм в урогенитальной патологии / И. С. Немова, М. А. Орлина // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2010. – № 1. – С. 56–59.
12. Васильева Н. А. Оптимизация лечения пациентов с уреоплазмозом / Н. А. Васильева, О. Л. Ивахив // *Инфекционные болезни*. – 2010. – № 2. – С. 17–21.
13. Ureaplasma urealyticum in semen: is there any effect on in vitro fertilization outcome? / N. Kanakas, T. Mantzavinos, F. Boufidou [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 1999. – Vol. 71. – P. 523–527.
14. Довлетханова Э. Р. Воспалительные заболевания органов малого таза / Э. Р. Довлетханова // *Медицинский совет*. – 2013. – № 5. – С. 62–65.
15. Баранов И. И. Экология влагалища и воспалительные заболевания половых органов / И. И. Баранов // *Гинекология*. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 34–39.
16. Фофанова И. Ю. Роль генитальной условно-патогенной микрофлоры в акушерстве и гинекологии / И. Ю. Фофанова // *Гинекология*. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 52–58.
17. Gardnerella, Trichomonas vaginalis, Candida, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in the genital discharge of symptomatic fertile and asymptomatic infertile women / Erminia Casari, Antonella Ferrario, Emanuela Morengi, Alessandro Montanelli // *New Microbiologica*. – 2010. – Vol 33. – P. 69–76.
18. Гамберг М. А. Бактериальный вагиноз и новые инфекции с ним ассоциированные / М. А. Гамберг // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2010. – № 2. – С. 28–31.
19. Multiple site sampling does not increase the sensitivity of Chlamydia trachomatis detection in infertility patients / [W. Dietrich, M. Rath, G. Stanek et al.] // *Fertil Steril*. – 2010. – Vol. 93. – P. 68–71.
20. Kalwij S. Screening and treatment of Chlamydia trachomatis infections / S. Kalwij, M. Macintosh, P. Baraitser // *BMJ*. – 2010. – Vol. 340. – P. 1915.
21. Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis, and tubal factor infertility—a prospective study / H. F. Svenstrup, J. Fedder, S. E. Kristoffersen // *Fertil Steril*. – 2008. – Vol. 90. – P. 513–520.
22. Бадалова Л. А. Клиническая и экономическая оценка методов профилактики вирусных поражений шейки матки / Л. А. Бадалова, С. И. Роговская // *Проблемы женского здоровья*. – 2011. – № 6 (2). – С. 57.
23. Медикаментозная коррекция вульвовагинита, обусловленного ассоциированной герпес-кандидозной инфекцией / В. А. Бенюк, Л. Д. Ластовецкая, Е. А. Щерба, Т. В. Ковалюк // *Здоровье женщины*. – 2009. – № 4 (40). – С. 198–199.
24. Вовк І. Б. Вплив герпесвірусної інфекції на репродуктивну систему жінки / І. Б. Вовк // *Здоров'я України*. – 2010. – № 4. – С. 8–10.

Отримано 05.02.15

ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ШИЙКИ МАТКИ

ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ШИЙКИ МАТКИ – Вивчено локалізацію та структуру патологічних змін на шийці матки, стан гуморального імунітету в 60 жінок із фоновими процесами шийки матки змішаної інфекційної етіології. Встановлено, що за допомогою протфенолозиду можна досягти високого імуномодулювального ефекту. Препарат нормалізує показники гуморального імунітету, стабілізує рівні імуноглобулінів у крові, відновлює кольпоскопічну картину ектоцервікса.

ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ШЕЙКИ МАТКИ – Изучено локализацию и структуру патологических изменений на шейке матки, состояние гуморального иммунитета у 60 женщин фоновыми процессами шейки матки смешанной инфекционной этиологии. Установлено, что с помощью протфенолозида можно достичь высокого иммуномодулирующего эффекта. Препарат нормализует показатели гуморального иммунитета, стабилизирует уровни иммуноглобулинов в крови, восстанавливает кольпоскопическую картину эктоцервика.

ETIOPATHOGENETIC TREATMENT OF PATHOLOGICAL PROCESSES OF THE CERVIX UTERI – The authors investigated the localization of pathological changes and their structure in the cervix in 60 women with background processes of the cervix uteri of mixed infectious etiology. It is established, that with the help of Protfenolozidum, it is possible to achieve high immunomodulation effect. The preparation reduces parameters of humoral immunity, stabilizes the level of immunoglobulins in the blood and restores of ectocervix colposcopic picture.

Ключові слова: фонові процеси шийки матки, кольпоскопія, протфенолозид.

Ключевые слова: фоновые процессы шейки матки, кольпоскопия, протфенолозид.

Key words: background processes of the cervix uteri, colposcopy, protfenolozidum.

ВСТУП Проблема захворювань жіночої репродуктивної системи гостра і потребує негайного вирішення. Інфекції сечостатевої сфери у кінцевому випадку призводять до онкологічних захворювань жінок дітородного віку, непліддя, викиднів, мертвонароджень тощо. Усе це становить так звану природно-соціальну небезпеку.

У сучасній медицині одним з основних напрямків запобігання онкологічним захворюванням жіночої репродуктивної системи є проблема своєчасної діагностики й ефективного лікування фонових захворювань шийки матки, які посідають одне з перших місць у структурі онкологічної захворюваності [1].

Інфекції, які мають тропність до циліндричного та плоского неороговіваючого епітелію, здатні викликати стійке первинне вогнище ураження цервікального каналу та шийки матки. Їм властиво долати фізіологічні бар'єри в організмі, викликати запалення, порушення процесів апоптозу чи загибель клітин [2]. Крім того, специфічні збудники зазвичай попадають у коло мікроорганізмів, що у нормі заселяють статеві органи, взаємодіючи з ними в конкурентній боротьбі, індукуючи у них патогенні властивості [3, 4]. На перелік та наслідки патологічних процесів шийки мат-

ки суттєво впливає корекція порушеного імунного статусу макроорганізму, біоценозу піхви жінки, що є метою пошуку і впровадження нових лікувальних підходів.

Профілактика та лікування інфекційних хвороб, що передаються статевим шляхом, і боротьба з ними, повинні бути невід'ємною частиною комплексних послуг із забезпечення сексуального та репродуктивного здоров'я [5]. Включення профілактики і лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, у всі програми первинної медико-санітарної допомоги, в тому числі у сферу репродуктивного здоров'я, є одним з основних положень Глобальної стратегії профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом, та боротьби з ними 2006–2015 [6].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми обстежили 30 невагітних жінок віком від 20 до 50 років та з фоновими передраковими процесами шийки матки змішаної інфекційної етіології, що отримували терапію, у комплекс якої було включено імунотропний противірусний препарат з антиоксидантною активністю “Протфенолозид” (реєстраційне посвідчення № UA/4996/01/01) перорально протягом двох місяців. У другу групу ввійшло 30 хворих, які отримували в комплексній терапії протфенолозид перорально та у формі вагінальних тампонів двічі на день протягом місяця. Для уникнення реінфекції в кожному випадку проводили лікування статевих партнерів. У дослідження не ввійшли пацієнтки з облігатними передраковими процесами.

Для діагностики урогенітальних інфекцій у наших дослідженнях використано бактеріологічний, бактеріоскопічний методи. Цитоморфологічно досліджували за допомогою методики Папаніколау (1940). Для сучасної інтерпретації ПАП-тіста використано систему Бетесда (2001). Кольпоскопічне дослідження проводили за допомогою кольпоскопа МК-300 ТУ У ЗЗ.1-14180968-005-2004 (номер свідоцтва про Державну реєстрацію 14282/2014). Усіх хворих обстежено методом простої та розширеної кольпоскопії із застосуванням 5 % розчину оцтової кислоти та 2 % водного розчину Люголя. Для інтерпретації кольпоскопічних картин застосовано Міжнародну класифікацію кольпоскопічних картин (2011). У комплексній діагностиці етіопатогенезу патологічних процесів шийки матки проводили імуноферментний аналіз “ImmunoComb 11” Organics (Ізраїль, сертифікат про Держреєстрацію імунобіологічного препарату № 7755/2008, від 16.05.2008 р.), полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). Стан гуморального імунітету досліджували за допомогою імунотурбодиметричного аналізатора Cobas-6000 тест-системою Roche Diagnostics (2007) [7].

Проведення аналізів та облік результатів здійснювали згідно з наказом № 417 МОЗ України від 15.07.2011 та методичними рекомендаціями “Уніфікація лабораторних методів дослідження в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом”

[8]. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTICA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Другий ступінь чистоти піхвового вмісту визначали у 10 (33,3 %) першої та 11 (36,%) хворих другої груп. Третій та четвертий ступінь – у 18 (60 %) та 16 (53,3 %) пацієнток першої та другої груп. У сполученні з урогенітальним бактеріальним інфікуванням виявлено: цитомегаловірусну інфекцію в 5 (16,7 %) і 8 (22,8 %) жінок, генітальний герпес другого типу – у 3 (10 %) і 5 (14,3 %) хворих, папіломавірусну інфекцію діагностовано в 4 (13,3 %) і 3 (8,6 %) випадках відповідно першої та другої груп. Виділення з цервікального каналу мали пінистий слизово-гнійний характер у 21 (70,0 %), 19 (63,3 %) пацієнток кожної групи. Контактну кровоточивість визначали в 13 (43,3 %), 18 (51,4 %) пацієнток першої та другої груп.

У першій групі в 12 (40 %) жінок діагностовано ектопію циліндричного епітелію, у 10 (33,3 %) – незакінчену зону трансформації, закінчену зону трансформації з утворенням наботієвих кіст відмічено у 18 (60 %) жінок. У другій групі ектопію циліндричного епітелію виявлено у 14 (46,7 %), незакінчену зону трансформації – у 10 (28,6 %) пацієнток, закінчену зону трансформації – у 11 (31,4 %) хворих. Звивисті, деревоподібні судини, що різко скорочувались при оцтовій пробі, відмічено у 26 (86,7 %) першої групи та 20 (66,7 %) пацієнток першої та другої груп. У 12 (40,0 %) жінок першої та 7 (23,3 %) другої груп визначали фестончасті дрібнозернисті краї зони ураження з поодинокими крововиливами різних розмірів. У другій групі хворих прогресування метоплазії на фоні незакінченої зони трансформації відмічали на 18 % частіше, ніж в першій групі жінок. У випадках закінченої зони трансформації прозорий вміст ретенційних кіст визначали у 2 (6,7 %) та 4 (13,3 %), жовтий колір мали ов. Nabothii у 9 (30,0 %) та 4 (13,3 %), жовто-зелений колір – 7 (23,3 %) й 3 (10,0 %) пацієнток першої та другої груп відповідно. Епітелій при пробі Шилера забарвлювався більш рівномірно при метоплазії ектопічних ділянок та закінченій зоні трансформації на 18 (16,7 %) частіше у другій, ніж у першій групі жінок. Ділянки атрофічного епітелію в поєднанні з поодинокими везикульозними утвореннями та "бруківкоподібною" гіпертрофією підслизових шарів відмічено у 8 (26,7%) хворих першої групи та 5 (16,7 %) – другої групи, що відповідало тяжкості клінічної картини та масивності інфекційної інвазії.

При мікробіологічних дослідженнях у першій групі хворих після лікування визначали умовно-патогенні у 5 хворих (16,7 %), що на 40,0 % менше, ніж в контрольній групі хворих. У другій групі в 29 (96,6 %) випадках відмічено нормалізацію мікробіоцинозу вагіни. У хворих другої групи після лікування 3 (10,0 %) жінок мали третій ступінь чистоти вагінального вмісту, що вдвічі менше, ніж після використання протфенолозиду в краплях лише для перорального прийому.

При огляді шийки матки у хворих другої групи на десяту добу після закінчення лікування у 18 (60,0 %) спостерігали периферичну епідермізацію та ділянки метоплазії епітелію, що на 20,0 % більше, ніж при пероральному прийомі протфенолозиду, в 8 пацієнток (26,7 %) відмічено відновлення багат шарового плоского епітелію шийки матки, 4 (13,3 %) жінок потребували подальшого лікування, що на 36,7 % менше, ніж після перорального методу лікування протфенолозидом. Рецидивів фонового процесу шийки матки упродовж півроку після закінчення лікування не виявлено.

У хворих із фонними процесами шийки матки змішаної інфекційної етіології концентрація імуноглобулінів класу G та A підвищена в 1,29 та 1,65 раза відповідно, що достовірно ($p < 0,001$) відрізнялось від показників здорових невагітних жінок. У розпал захворювання концентрація імуноглобуліну M до лікування становила ($2,74 \pm 0,06$) г/л, що у 2,18 раза вище, ніж у здорових невагітних жінок (табл. 1).

Низький рівень Ig A відображає недостатність вторинної імунної відповіді, недостатнє наступництво синтезу Ig M – Ig G – Ig A або підвищений прийом IgA, який забезпечує тканинний захист від антигенів, та складає передумови для тривалої персистенції інфекційних чинників в організмі. При порівнянні показників першої та другої груп хворих, можна стверджувати, що застосування протфенолозиду перорально за традиційною схемою 12 крапель двічі на добу та одночасне використання вагінальних тампонів із розчином протфенолозиду 30 крапель у 10 мл фізіологічного розчину двічі на добу з експозицією 40–60 хв протягом одного місяця наближає показники гуморальної та клітинної ланки імунітету до нормальних цифр ($p > 0,05$), і лише рівень імуноглобулінів класу M залишається достовірно вищим ($p < 0,001$) порівняно з показниками здорових жінок.

Отже, ліквідація місцевого запального процесу в хворих із фонними процесами шийки матки змішаної інфекційної етіології сприяє нормалізації процесів

Таблиця 1. Показники імунітету в хворих із фонними процесами шийки матки ($M \pm m$)

Показник	Здорові жінки	Хворі до лікування	Після лікування, перша група (n=30)	Після лікування, друга група (n=30)
Імуноглобуліни А, г/л	1,57±0,36	1,13±0,02 $p < 0,001$	1,33±0,03 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	1,61±0,03 $p > 0,05$ $p_1 < 0,001$
Імуноглобуліни М, г/л	1,39±0,56	2,74±0,06 $p < 0,01$	1,69±0,06 $p > 0,05$ $p < 0,001$	1,8±0,14 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Імуноглобуліни G, г/л	9,88±0,49	15,09±0,74	11,91±0,38 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	9,06±0,24 $p > 0,05$ $p_1 < 0,001$

Примітки: 1) p – достовірність між показниками хворих і здорових жінок;

2) p_1 – достовірність між показниками до і після лікування.

трансформації епітелію шийки матки, нормалізації гуморальної ланки імунітету.

Застосування протфенолозиду перорально й комплексному прийомі місцево у формі вагінальних тампонів для лікування фонових патологічних процесів шийки матки змішаного інфекційного генезу має виражений клінічний ефект, який підтверджується мікробіологічно, серологічно та кольпоскопічно, що сприяє відновленню репродуктивного здоров'я жінок.

ВИСНОВКИ В Україні залишається незадоволеною потреба у подальшому розвитку системи комплексного медико-санітарного обслуговування у сфері лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, та пов'язаних з ними патологічних процесів шийки матки, забезпеченні доступності медичних послуг. Для вирішення цієї проблеми є впровадження нового комплексного етіопатогенетично обґрунтованого методу лікування фонових процесів шийки матки змішаної інфекційної етіології із застосуванням препарату "Протфенолозид" перорально та у формі вагінальних тампонів.

Перспективи подальших досліджень – подальше забезпечення комплексних послуг із підтриманням сексуального та репродуктивного здоров'я жіночого населення слід розуміти як детальне дослідження мікробіоценозу статевих шляхів у поєднанні з кольпоскопічною діагностикою та виведенням патогенетичних закономірностей для різних видів інфекційних асоціатів є пошуком нових лікувально-діагностичних підходів корекції фонових захворювань ший-

ки матки імунних порушень, спрямованих на створення максимального терапевтичного впливу лікарської речовини у вогнищі патологічного процесу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Маляр В. А. Доброякісні процеси шийки матки у жінок на тлі асоційованої вагінальної інфекції / В. А. Маляр, В. В. Маляр, В. В. Маляр // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології – 2008. – № 2. – С. 86–88.
2. Brandie D. Management of Chlamydia trachomatis genital tract infection: screening and treatment challenges / D. Brandie Taylor, L. Catherine Haggerty // Infection and Drug Resistance. – 2011. – Vol. 4. – P. 19–29.
3. Serotypes of Chlamydia trachomatis and the risk for the development of cervical squamous cell carcinoma / T. Anttila, P. Saikku, P. Koskela [et al.] // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P.47–51.
4. Коханевич Е. В. Кольпоцервикоскопия : атлас / Е. В. Коханевич, К. П. Ганина, В. В. Суменко. – К. : Издательство "Гидро-макс", 2004. – 116 с.
5. Линник С. О. Упровадження в Україні Глобальної стратегії профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом, та боротьби з ними / С. О. Линник. – Статистика України, 2013. – № 1. – С. 71–75.
6. ВОЗ. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними, 2006-2015 гг. // Всемирная организация здравоохранения. – 2007. – 70 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241563475/ru/index.html>.
7. Свідоцтво про реєстрацію № 6921/2007, від 04.09.2007 р. Наказ МОЗ України № 82, від 04.09.2007 р.
8. Уніфікація лабораторних методів дослідження в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом / І. І. Мавров, О. П. Белозоров, Л. С. Тацька [та ін.]. – Харків : Факт, 2000. – 120 с.

Отримано 19.02.15

УДК 618.11+616-08+618.177

©Н. Г. Яцишин

Прикарпатський Центр репродукції людини,
кафедра акушерства та гінекології імені І. Д. Ланового
ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ КЕРОВАНОЇ ОВАРІАЛЬНОЇ ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЇ У ЛІКУВАННІ БЕЗПЛІДДЯ

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ КЕРОВАНОЇ ОВАРІАЛЬНОЇ ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЇ У ЛІКУВАННІ БЕЗПЛІДДЯ – У дослідженні проведено ретроспективний аналіз показників екстракорпорального запліднення у 137 жінок з використанням протоколу керованої оваріальної гіперстимуляції із призначенням препаратів-антагоністів гонадотропін-рилізинг-гормонів. Протокол з використанням ант-ГтРГ потребує застосування меншої дози гонадотропінів при однаковій результативності циклів ЕКЗ, що є більш економічно і комплаєнтно до пацієнток. Дана схема лікування не викликає побічної дії, пов'язаної із симптомами недостатності естрогенів. Ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників нижчий при схемі із застосуванням препаратів-антагоністів гонадотропін-рилізинг-гормонів, у зв'язку з більш короткою стимуляцією, меншою кількістю фолікулів, а також більш низьким рівнем естрадіолу перед введенням хоріонічного гонадотропіну.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УПРАВЛЯЕМОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ – В исследовании проведен ретроспективный анализ показателей экстракорпорального оплодотворенных у 137 женщин с использованием протокола управляемой оваріальной стимуляции с назначением препаратов-антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов. Протокол с использованием ант-ГтРГ требует применения меньшей дозы гонадотропинов при одинаковой результативности циклов ЭКО, что является более экономным и комплаентно к пациенткам. Данная схема лечения не вызывает побочных эффектов, связанных с симптомами недостаточности эстрогенов. Риск развития синдрома гиперстимуляции яичников ниже при схеме с применением препаратов-антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов, в связи с более короткой стимуляцией, меньшим количеством фолликулов, а также более низким уровнем эстрадиола перед введением хорионического гонадотропина.

EFFICACY AND SAFETY OF CONTROLLED OVARIAN HYPERSTIMULATION AT TREATMENT OF INFERTILITY – A retrospective analysis of indicators in vitro fertilized 137 women with ovarian protocols using controlled hyperstimulation using gonadotropin releasing hormone antagonists. Protocol using antagonists of gonadotropin releasing hormone requires the use of smaller doses of gonadotropins in identical performance cycles of in vitro fertilization, which is more economical and compliance to patients. This regimen does not cause side effects associated with the symptoms of estrogen deficiency. The risk of ovarian hyperstimulation syndrome in the lower diagram using gonadotropin releasing hormone antagonists, due to the shorter stimulation, fewer follicles and lower estradiol levels before administration of hCG.

Ключові слова: яєчники, лікування, безпліддя.

Ключевые слова: яичники, лечение, бесплодие.

Key words: ovaries, treatment, infertility.

ВСТУП Проблема лікування безпліддя упродовж останніх років набуває не тільки медичного, але й соціально-демографічного та економічного значення. На сьогодні у нашій країні, як і у світі в цілому, все більшої популярності отримує метод лікування безпліддя шляхом екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) преову-

ляторних ооцитів та переносу ембріонів, що діляться, в порожнину матки (екстракорпоральний метод).

Від проведення адекватної стимуляції під час циклу ЕКЗ в результаті залежить настання або відсутність вагітності. Та вибір раціональної терапії не завжди є простим завданням, і тому при проведенні керованої оваріальної гіперстимуляції (КОГ) в програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) лікарю доцільно володіти всім арсеналом сучасних медикаментозних засобів для індивідуального підбору схем лікування.

Найрозповсюдженішим протоколом КОГ в циклах ЕКЗ, так званім золотим стандартом, є довгий лютеїновий протокол з використанням агоністів гонадотропін-рилізинг-гормону (а-ГтРГ). За цим протоколом, а-ГтРГ призначають із середини лютеїнової фази попереднього менструального циклу до введення тригерної дози хоріонічного гонадотропіну (ХГ).

Відносно нещодавно, як альтернатива а-ГтРГ, з'явилися препарати-антагоністи гонадотропін-рилізинг-гормонів (ант-ГтРГ). Ант-ГтРГ призначають для попередження передчасних викидів ЛГ під час контрольованої оваріальної гіперстимуляції, упродовж короткого періоду стимуляції, вони діють негайно за рахунок конкурентного зв'язування з рецепторами ГтРГ без активації рецепторів і початкової стадії стимуляції. Серед переваг цих препаратів відмічають відсутність яєчкової супресії, що мало б сприяти використанню всієї наявної когорти фолікулів.

Метою дослідження було вивчення ефективності й безпечності використання протоколу керованої оваріальної гіперстимуляції із застосуванням антагоністів гонадотропін-рилізинг-гормонів у лікуванні безпліддя методом ЕКЗ порівняно з довгим лютеїновим протоколом з агоністами гонадотропін-рилізинг-гормону.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У нашому дослідженні проведено ретроспективний аналіз показників екстракорпорального запліднення у 137 жінок з використанням протоколу КОГ із застосуванням ант-ГтРГ. Дану групу склали пацієнтки від 26 до 43 років (середній вік $(35,7 \pm 2,3)$ року) з різними факторами безпліддя. Даний протокол передбачав оваріальну стимуляцію з використанням рекомбінантного фолікулостимулювального гормону (ФСГ), починаючи з 2–3 дня менструального циклу шляхом підшкірної ін'єкції фіксованої дози рекомбінантного ФСГ 1 раз на добу щоденно впродовж перших 4–5 днів лікування. Початкова доза рекомбінантного ФСГ становила 150–200 Од. Починаючи з 5–6 дня, проводили контроль реакції яєчників з використанням ультразвуографії. Доза гонадотропінів корегувалась залежно від рівня естрадіолу в сироватці крові та кількості фолікулів. Лікування антагоністами ГтРГ шляхом щоденного їх підшкірного введення приєднувалось з мо-

менту, коли один з фолікулів досягав розмірів 14–15 мм і продовжувалось включно до дня введення хоріонічного гонадотропіну (ХГТ).

Групу порівняння склали 232 пацієнтки віком від 24 до 38 (середній вік – $(31,3 \pm 2,6)$) року, які лікувались за стандартним “довгим” лютеїновим протоколом з використанням антагоністів ГтРГ (депо-форма).

У дослідженні проаналізовано ефективність двох циклів ЕКЗ, проведених за двома різними протоколами (I цикл – “довгий” лютеїновий протокол, II цикл – протокол з антагоністами ГтРГ у групі із 137 пацієнток).

Для більш об’єктивного дослідження дану групу поділили на дві підгрупи: I підгрупа – пацієнтки із слабкою відповіддю яєчників у першому циклі ЕКЗ (від 0 до 5 яйцеклітин); II підгрупа – із синдромом гіперстимуляції у першому циклі.

Оцінювали такі показники циклів ЕКЗ, як кількість ампул гонадотропіну на курс, кількість днів стимуляції гонадотропіном, кількість отриманих яйцеклітин, ембріонів доброї якості та частота вагітності (на цикл і на ембріотрансфер).

При використанні антагоністів ГтРГ для попередження передчасного викиду ЛГ схема лікування включала попереднє застосування пероральних контрацептивів упродовж 2–4 місяців.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Результати, наведені у таблиці 1, свідчать, що у пацієнтів на “довгому” протоколі відмічається більша кількість отриманих ооцитів, але не спостерігається суттєвої різниці у кількості отриманих ембріонів задовільної якості, а також частота настання вагітності при застосуванні обох протоколів суттєво не відрізняється.

Коли починається стимуляція за схемою із застосуванням антагоністів, ендогенний ФСГ також діє на когорту фолікулів, а при використанні “довгого” протоколу рівень ендогенного ФСГ є дуже низький і ріст

фолікулів може індукуватися тільки введенням екзогенного ФСГ. Достовірно відрізняється частота виникнення такого грізного ускладнення як синдром гіперстимуляції яєчників. При застосуванні довгого протоколу даний синдром зустрічається в 3 рази частіше.

Слід зазначити, що дані порівняння не можуть бути достатньо об’єктивними, так як ці групи не є рандомізованими за віком та оваріальним резервом, тому що протокол з використанням ант-ГтРГ призначався в основному у старшій віковій групі й у пацієнток із зниженим оваріальним резервом.

Більш об’єктивну картину результативності застосування даних протоколів можна отримати, проаналізувавши показники лікування різними протоколами в одних і тих же пацієнток.

Проведено порівняння показників лікування методом ЕКЗ у 47 жінок, яким проведено дві спроби ЕКЗ із застосуванням різних протоколів: стандартного “довгого” і протоколу з антагоністами. Це група пацієнток, яка в першій спробі ЕКЗ лікувалась з використанням “довгого” протоколу і в якій не настала вагітність (39 пацієнток), або вагітність перервалася (3 – мимовільні викидні, 2 – позаматкові вагітності), і у другій спробі ЕКЗ було використано протокол з використанням антагоністів. Інтервал між спробами ЕКЗ складав від трьох до десяти місяців.

Як свідчать результати з таблиці 2, при використанні “довгого” протоколу відмічається збільшення тривалості лікування і достовірно збільшується кількість використаних ампул рекомбінантного ФСГ. Середня кількість отриманих ооцитів є більшою при “довгому” протоколі, але відсутня суттєва різниця в кількості отриманих ембріонів задовільної якості. Після другої спроби ЕКЗ з використанням протоколу з антагоністами ГтРГ завагітніло 23 пацієнтки (53,5 %). Синдром гіперстимуляції не відмічали в жодній пацієнтки.

Таблиця 1. Показники ЕКЗ при використанні різних типів протоколів

Показник	“Довгий” протокол	Протокол з антагоністами ГтРГ
Кількість пацієнток, n	232	137
Середній вік, роки	$31,3 \pm 2,6$	$35,7 \pm 2,3$
Кількість ооцитів на спробу	$12,7 \pm 2,1$	$7,2 \pm 1,7$
Кількість ембріонів доброї якості	$7,7 \pm 1,2$	$4,9 \pm 0,9$
Кількість перенесених ембріонів	$3,1 \pm 0,6$	$2,9 \pm 0,5$
Частота настання вагітності, %		
• на цикл	36,2	34,3
• на перенос		
Частота виникнення синдрому, %:		
• гіперстимуляції	10,3	2,1
• гіпоестрогенемії	9,9	0

Таблиця 2. Показники ЕКЗ при різних типах протоколів у пацієнток, яким проведено по 2 спроби

Показник	Протокол з ант-ГтРГ	“Довгий” протокол
Тривалість індукції, дні	$9,1 \pm 1,7$	$11,4 \pm 2,2$
Неефективність стимуляції	–	6
Кількість ФСГ, МО/амп	1860/37,2	2220/44,4
Кількість ооцитів	$8,6 \pm 1,2$	$10,9 \pm 1,4$
Кількість ембріонів доброї якості	$4,8 \pm 0,5$	$5,9 \pm 0,5$
Кількість перенесених ембріонів	$3,1 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,3$
Ускладнення:		
• синдром гіперстимуляції	0	9
• синдром гіпоестрогенемії	0	11

ВИСНОВКИ Протокол з використанням ант-ГтРГ потребує застосування меншої дози гонадотропінів при однаковій результативності циклів ЕКЗ, що є більш економічно і комплаєнтно до пацієнток. Дана схема лікування не викликає побічної дії, пов'язаної із симптомами недостатності естрогенів. Ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників нижчий при схемі із застосуванням ант-ГтРГ, у зв'язку з більш короткою стимуляцією, меншою кількістю фолікулів, а також більш низьким рівнем естрадіолу перед введенням ХГ. Результативність використання протоколів КОГ із застосуванням антагоністів ГтРГ у відділенні ДРТ Прикарпатського Центру репродукції людини – 137 циклів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Капустін Е. В. Підвищення ефективності протоколів контрольованої оваріальної гіперстимуляції в циклах екстракорпорального запліднення у жінок з ризиком формування слабкої оваріальної відповіді : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14.01.01 / Е. В. Капустін. – Одес. держ. мед. ун-т. – О., 2006. – 18 с.
2. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению : под ред. Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. – М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 784 с.
3. Жорданидзе Д. О. Состояние овариального резерва при некоторых формах бесплодия : автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. мед. наук : 14.01.01 / Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии / Д. О. Жорданидзе. – М., 2011. – 19 с.
4. Antimullerian hormone levels are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction / T. Brodin, N. Hadziosmanovic, L. Berglund [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol.– Vol. 13 [Epub ahead of print].
5. Hand L. (2013) Antimullerian hormone level predicts IVF success. Medscape, Feb. 14 (www.medscape.com/viewarticle/779410).

Отримано 26.02.15

НЕВРОЛОГІЯ

УДК 616.133.2-089.12-02:616.831-008.6

©А. П. Мелень

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ВПЛИВ МАГІСТРАЛІЗАЦІЇ ЗОВНІШНЬОЇ СОННОЇ АРТЕРІЇ НА НЕВРОЛОГІЧНУ СИМПТОМАТИКУ В ПАЦІЄНТІВ З ОКЛЮЗІЄЮ ВНУТРІШНЬОЇ СОННОЇ АРТЕРІЇ

ВПЛИВ МАГІСТРАЛІЗАЦІЇ ЗОВНІШНЬОЇ СОННОЇ АРТЕРІЇ НА НЕВРОЛОГІЧНУ СИМПТОМАТИКУ В ПАЦІЄНТІВ З ОКЛЮЗІЄЮ ВНУТРІШНЬОЇ СОННОЇ АРТЕРІЇ – У пацієнтів із хронічною оклюзією внутрішньої сонної артерії іпсилатеральна зовнішня сонна артерія є шляхом важливого колатерального кровообігу, що багато в чому впливає на перебіг захворювання в цілому. Метою нашого дослідження було встановити вплив магістралізації зовнішньої сонної артерії на динаміку неврологічної симптоматики. Головну групу склали 74 пацієнти з оклюзією ВСА, які перенесли магістралізацію зовнішньої сонної артерії. Для оцінки результатів хірургічного лікування у віддаленому періоді сформована контрольна група, що складалася з 30 хворих із оклюзією ВСА, які отримували тільки медикаментозну терапію. Оцінку неврологічної симптоматики проводили перед операційним втручанням та через 3 місяці після нього. При порівнянні динаміки неврологічної симптоматики в головній та контрольній групах встановлено таке: зникнення або зменшення частоти ретинальних ТІА виявлено в 100 % хворих головної групи проти 33,3 % контрольної ($p=0,05$; ВШ – 10,2; 95 %, ДІ – 0,3–336,9), класичні ТІА регресували в 100 % пацієнтів головної групи проти 25 % у контрольній ($p=0,008$; ВШ – 9,8; 95 %, ДІ – 0,32–300,4). Зникнення ТІА у пацієнтів головної групи, на нашу думку, зумовлено видаленням атеросклеротичної бляшки та ліквідацією сліпої кулки ВСА, які є джерелом емболії. Поліпшення мовлення відзначили 47,8 % пацієнтів головної групи проти 27,8 % у контрольній групі ($p=0,34$; ВШ – 2,25; 95 %, ДІ – 0,34–14,6). Регресування клінічної картини хронічної ішемії сітківки встановлено в 33,3 % пацієнтів головної групи проти 0 % контрольної ($p=0,13$; ВШ – 6,72; 95 %, ДІ – 0,33–136,2). Прояви парезів та паралічів регресували в 48,8 % пацієнтів головної групи та у 26,6 % контрольної ($p=0,11$; ВШ – 2,61; 95 %, ДІ – 0,71–9,6).

ВЛИЯНИЕ МАГИСТРАЛИЗАЦИИ НАРУЖНОЙ СОННОЙ АРТЕРИИ НА НЕВРОЛОГИЧЕСКУЮ СИМПТОМАТИКУ У ПАЦИЕНТОВ С ОККЛЮЗИЕЙ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ – У пациентов с хронической окклюзией внутренней сонной артерии ипсилатерально наружная сонная артерия является путем важного коллатерального кровообращения, что во многом влияет на течение заболевания в целом. Целью нашего исследования было установить влияние магистральной наружной сонной артерии на динамику неврологической симптоматики. Главную группу составили 74 пациента с окклюзией ВСА, перенесших магистрализацию наружной сонной артерии. Для оценки результатов хирургического лечения в отдаленном периоде сформирована контрольная группа, состоявшая из 30 больных с окклюзией ВСА, получавших только медикаментозную терапию. Оценку неврологической симптоматики проводили перед операционным вмешательством и через 3 месяца после него. При сравнении динамики неврологической симптоматики в главной и контрольной группах установлено следующее: исчезновение или уменьшение частоты ретинальных ТИА выявлено у 100 % больных главной группы против 33,3 % контрольной ($p=0,05$; ОШ – 10,2; 95 %, ДИ – 0,3–336,9), классические ТИА регрессировали в 100 % пациентов главной группы против 25 % в контрольной ($p=0,008$; ВШ – 9,8; 95 %, ДИ – 0,32–300,4). Исчезновение ТИА у пациентов главной группы, по нашему мнению, обусловлено удалением атеросклеротической бляшки и ликви-

дацией слепой культи ВСА, которые являются источником эмболии. Улучшение речи отметили 47,8 % пациентов главной группы против 27,8 % в контрольной группе ($p=0,34$; ОШ – 2,25; 95 %, ДИ – 0,34–14,6). Регрессирования клинической картины хронической ишемии сетчатки установлено в 33,3% пациентов главной группы против 0% контрольной ($p=0,13$; ОШ – 6,72; 95 %, ДИ – 0,33–136,2). Проявления парезов и параличей регрессировали в 48,8 % пациентов главной группы и у 26,6 % контрольной ($p=0,11$; ОШ – 2,61; 95 %, ДИ – 0,71–9,6).

INFLUENCE OF ENDARTERECTOMY EXTERNAL CAROTID ARTERY TO NEUROLOGICAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH OCCLUSION OF INTERNAL CAROTID ARTERY – In patients with chronic occlusion of the internal carotid artery ipsilateral external carotid artery is an important way of collateral circulation that has a great impact on the disease in general. The aim of our study was to determine the effect of the endarterectomy external carotid artery the dynamics of neurological symptoms. The main group consisted of 74 patients with ICA occlusion who underwent endarterectomy external carotid artery. To evaluate the results of surgical treatment in the late period formed the control group consisted of 30 patients with ICA occlusion who received only medical therapy. Evaluation of neurological symptoms was carried out before surgery and 3 months thereafter. When comparing the dynamics of neurological symptoms in the main and control groups found a disappearance or reduction of the frequency of retinal TIA detected in 100 % of patients of the main group vs. 33.3 % of control ($p=0.05$; OR – 10.2; 95 % CI – 0.3–336.9), classical TIA regressed in 100 % of patients of the main group vs. 25 % in controls ($p=0.008$; OR – 9.8; 95 % CI – 0.32–300.4). The disappearance of TIA patients of the main group, in our opinion, due to the removal of plaque and the elimination of blind ICA stump, which is a source of embolism. Improving speech marked 47.8 % main group vs. 27.8 % in the control group ($p=0.34$; OR – 2.25; 95 % CI – 0.34–14.6). Regression of the clinical picture of chronic ischemia of the retina found in 33.3 % of patients of the main group vs. 0 % of control ($p=0.13$; OR – 6.72; 95 % CI – 0.33–136.2). Manifestations of paresis and paralysis regressed in 48.8 % of patients in the main group and 26.6 % of control ($p=0.11$; OR – 2.61; 95 % CI – 0.71–9.6).

Ключові слова: оклюзія внутрішньої сонної артерії, стеноз зовнішньої сонної артерії, магістралізація зовнішньої сонної артерії.

Ключевые слова: окклюзия внутренней сонной артерии, стеноз наружной сонной артерии, магистрализация наружной сонной артерии.

Key words: occlusion of the internal carotid artery, stenosis external carotid artery, endarterectomy external carotid artery.

ВСТУП Серед причин ішемічного інсульту чільне місце (22–25 %) займають оклюзивні ураження екстракраніальних відділів сонних артерій [1]. У США щорічно виявляють 15 000–20 000 випадків симптоматичної оклюзії внутрішньої сонної артерії (ВСА) [2]. Незважаючи на певні успіхи, досягнуті в лікуванні та профілактиці ішемічних порушень, результати залишаються незадовільними [3]. У хворих з оклюзією

внутрішньої сонної артерії повторні інсульти складають 4,8 % протягом 1 року, 12,2 % – протягом 3 років, 17,1 % – протягом 5 років. При вивченні природного перебігу оклюзії внутрішньої сонної артерії встановлено, що 5-річне виживання серед пацієнтів коливається в межах 63–77 % [4].

Найбільш поширеним проявом атеросклеротичного ураження зовнішньої сонної артерії при оклюзії ВСА є мозкові або ретинальні транзиторні ішемічні атаки (ТІА) [5, 6]. Джерелом емболів може бути атеросклеротична бляшка на зовнішній сонній артерії або кукса оклюзованої ВСА [7]. Хоча ретинальні ТІА (часткова або повна монокулярна сліпота з повним відновленням впродовж 30 хв) є симптомом гострої ретинальної ішемії, у 4–18 % пацієнтів з оклюзією може розвинути синдром хронічної очної ішемії [8, 9]. На даний час не існує великих досліджень, які б оцінювали роль ендартеректомії зовнішньої сонної артерії у профілактиці ішемічних подій головного мозку.

Метою роботи було встановити вплив магістралізації зовнішньої сонної артерії на динаміку неврологічної симптоматики.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В основу роботи покладено матеріали обстеження й лікування 74 хворих з ішемічними порушеннями мозкового кровообігу, зумовлених оклюзією ВСА атеросклеротичного генезу, які лікувалися протягом 2008–2013 рр. у відділенні судинної хірургії ЛОКЛ (головна група). Усі пацієнти перенесли операційне лікування – ендартеректомія зовнішньої сонної артерії (магістралізація зовнішньої сонної артерії). Операцію проводили під місцевим знеболюванням 0,5 % розчину новокаїну. Для профілактики тромбоемболічних ускладнень призначали гепарин з розрахунку 50 ОД/кг маси тіла. Внутрішньопроектний шунт використовували вибірково при виникненні порушення толерантності мозку під час перетискання судин. У ранньому післяопераційному періоді пацієнт перебував у палаті інтенсивної терапії, з чітким моніторингом артеріального тиску та неврологічного статусу. Вік пацієнтів становив від 38 до 71 року, в середньому (58,5±10,3) року. Чоловіків було 72 (97,2 %), жінок – 2 (2,8 %). Для оцінки результатів хірургічного лікування у віддаленому періоді сформовано контрольну групу, що складалася із 30 хворих з оклюзією ВСА атеросклеротичного генезу, які отримували тільки медикаментозну терапію та з різних причин відмовилися від хірургічного лікування, попри те, що їхній соматичний статус не був протипоказанням до нього. Середній вік пацієнтів контрольної групи становив (63,7±10,2) року. Наймолодшому пацієнтові було 38 років, найстаршому виповнилось 80 років. Атеросклеротичний стеноз іпсилатеральної зовнішньої сонної артерії у головній групі був діагностований ультрасонографічно в 63 (85,1 %) пацієнтів. Стеноз до 50 % був виявлений у 22 пацієнтів, стеноз від 51 до 69 % – у 29 хворих та стеноз 70 % і більше – у 12 пацієнтів. Розподіл стенозів іпсилатеральної зовнішньої сонної артерії в пацієнтів контрольної групи був таким: стеноз до 50 % – 10 пацієнтів, стеноз 51–69 % – 13 хворих і стеноз 70 % та більше – 7 пацієнтів. Групи за рівнем стенозів зовнішньої сонної артерії однорідні. Із серцево-судинної патології у головній групі найчастіше спостерігали ішемічну хворобу сер-

ця (ІХС) – 44 (59,4 %) пацієнтів, з них 12 мали перенесений інфаркт міокарда в анамнезі, артеріальну гіпертензію – 35 (47,3 %), облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок – 32 (43,2 %), цукровий діабет – 14 (18,6 %). Супутню серцево-судинну патологію в контрольній групі: ІХС – 19 (63,3 %), у тому числі перенесений інфаркт міокарда – 5 (16,6 %), артеріальну гіпертензію – 15 (50 %), цукровий діабет – 7 (23,3 %), оклюзійні ураження артерій нижніх кінцівок виявлено в 17 (56,6 %) пацієнтів. За супутньою серцево-судинною патологією між головною та контрольною групами статистично достовірної різниці не виявлено.

Для оцінки тяжкості хронічних порушень мозкового кровообігу використовували Марсельську класифікацію хронічної ішемії головного мозку (ХІГМ), за якою в обох групах переважали пацієнти з V ст. – 41,8 % у головній групі проти 46,6 % в контрольній (p=0,4). Спостереження за пацієнтами проводили протягом 3-х місяців від моменту операційного втручання, оцінювали динаміку неврологічної симптоматики. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica 7.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Визначення неврологічного статусу до та через 3 місяці після операційного втручання було проведено в усіх 74 пацієнтів головної групи. Порушення зору є частим симптомом оклюзії внутрішньої сонної артерії, оскільки а. ophthalmica є першою гілкою сонної артерії, яка внаслідок оклюзії останньої може тромбуватися. Крім того, потрібно відзначити, що саме ця артерія бере участь в утворенні назоорбітального анастомозу, що при наявності джерел емболії в зовнішній сонній артерії є шляхом мікроемболізації в сітківку та тканину мозку.

Очні симптоми були діагностовані в 29 (39,2 %) пацієнтів. Серед них 8 (10,8 %) хворих мали транзиторну монокулярну сліпоту внаслідок мікроемболізації із системи зовнішньої сонної артерії через назоорбітальний анастомоз. Крім того, ще одним проявом ураження зору є хронічна ішемія сітківки, яка проявляється прогресуючим поступовим погіршенням зору, що було виявлено у 21 (28,4 %) пацієнта. Після операційного втручання в усіх 8 хворих з транзиторною монокулярною сліпотою та в 7 пацієнтів з хронічною ішемією сітківки відзначено поліпшення. Погіршення зору після операції спостерігали в 3-х пацієнтів, причому в двох випадках це було зумовлено повторними ішемічними інсультами в ранньому та пізньому післяопераційному періодах. Дані про зміни стану зорових розладів отримані на підставі скарг пацієнтів та висновків оглядів офтальмологів.

Класичні транзиторні ішемічні атаки з виникненням гемісферного неврологічного дефіциту, які перед хірургічним втручанням відзначали в 11 (14,8 %) пацієнтів, після магістралізації зовнішньої сонної артерії регресували в усіх випадках. Один (1,35 %) пацієнт мав нетипові транзиторні ішемічні атаки (так звані "Limb-shaking TIA"), які проявляються судомними кінцівками внаслідок гіперперфузії мозку.

Ураження мови у вигляді моторної афазії виявлено у 19 пацієнтів, що становило 25,7 %. Поліпшення після операційного втручання відзначили 9 пацієнтів.

У 2 пацієнтів, які мали ускладнення, а саме інтра- та післяопераційні інсульти, відзначено погіршення мови.

Ознаки парезів та паралічів як залишкових явищ після перенесеного ішемічного інсульту були виявлені в 41 (55,4 %) хворого, з них у 20 осіб регресували внаслідок операційного втручання. У 2 хворих з перенесеними інтра- та післяопераційними інсультами неврологічний дефіцит зростає (табл. 1).

Також була оцінена неврологічна симптоматика в 30 пацієнтів контрольної групи. На момент включення пацієнтів у дослідження ретинальні ТІА виявлено в 3 (10 %) хворих, у 6 пацієнтів (20 %) була клінічна картина хронічної ішемії сітківки з поступовою втратою зору, класичні ТІА в пацієнтів контрольної групи були наявні в 4 (13,3 %) пацієнтів, порушення мови у вигляді моторної афазії – у 7 (23,3 %) хворих, парези та паралічі – у 15 (50 %) пацієнтів. Зміни сим-

птоматики в контрольній групі через 3 місяці представлені в таблиці 2.

При порівнянні динаміки неврологічної симптоматики в головній та контрольній групах встановлено таке: зникнення або зменшення частоти ретинальних ТІА виявлено в 100 % хворих головної групи проти 33,3 % контрольної ($p=0,05$) (ВШ – 10,2; 95 %, ДІ – 0,3–336,9). Класичні ТІА регресували в 100 % пацієнтів головної групи проти 25 % контрольної ($p=0,008$) (ВШ – 9,8; 95 %, ДІ – 0,32–300,4). Покращення мовлення відзначило 47,8 % головної групи проти 27,8 % у контрольній групі ($p=0,34$) (ВШ – 2,25; 95 %, ДІ – 0,34–14,6). Регресування клінічної картини хронічної ішемії сітківки встановлено в 33,3 % пацієнтів головної групи проти 0 % контрольної ($p=0,13$) (ВШ – 6,72; 95 %, ДІ – 0,33–136,2). Прояви парезів та паралічів регресували у 48,8 % пацієнтів головної групи та у 26,6 % контрольної ($p=0,11$) (ВШ – 2,61; 95 %, ДІ – 0,71–9,6).

Таблиця 1. Динаміка неврологічних розладів через 3 місяці після операції (головна група)

Неврологічна симптоматика	Кількість пацієнтів	Поліпшення після операції, %	Погіршення після операції, %
ТІА (ретинальні)	8	8 (100 %)	–
ТІА некласичні (Limb-shaking TIA)	1	1 (100 %)	–
ТІА класичні	11	11 (100 %)	–
Порушення мови (моторна афазія)	19	9 (47,4 %)	2 (10,5 %)
Порушення зору (хронічна ішемія сітківки)	21	7 (33,3 %)	3 (14,3 %)
Параліч та парез	41	20 (48,8 %)	2 (4,8 %)

Таблиця 2. Динаміка неврологічних розладів через 3 місяці від початку лікування (контрольна група)

Неврологічна симптоматика	Кількість пацієнтів	Поліпшення через 3 міс., %	Погіршення через 3 міс., %
ТІА (ретинальні)	3	1 (33,3 %)	–
ТІА (вогнищеві)	4	1 (25 %)	–
Порушення мови (моторна афазія)	7	2 (28,7 %)	2 (28,7 %)
Порушення зору (хронічна ішемія сітківки)	6	0	2 (33,3 %)
Параліч та парез	15	4 (26,6 %)	1 (6,6 %)

ВИСНОВКИ. Дане операційне втручання впливає на регрес неврологічної симптоматики, особливо добрі результати отримано в пацієнтів з ретинальними та класичними транзиторними ішемічними атаками, що можна розглядати як пряме показання до даного операційного втручання. Виявлено позитивний вплив на регресування залишкового неврологічного дефіциту, що, очевидно, зумовлено поліпшенням кровопостачання головного мозку, отже, розширює межі доцільності даного операційного втручання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Response to intra-arterial and combined intravenous and intra-arterial thrombolytic therapy in patients with distal internal carotid artery occlusion / O. O. Zaidat, J. I. Suarez, C. Santillan, [et al.] // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 1821–1827.
2. Population-based study of symptomatic internal carotid artery occlusion incidence and long-term follow-up / M. L. Flaherty, K. D. Flemming, R. McClelland [et al.] // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 349–352.
3. Смоланка В. І. Хірургічне лікування гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу, спричинених патологією екстра-

краніальних відділів сонних артерій : дис. ... доктора мед. наук : 14.01.05 / Смоланка Володимир Іванович. – К., 2002. – 318 с.

4. Natural history of carotid artery occlusion contralateral to carotid endarterectomy / Ali F. AbuRahma, P. A. Stone, Shadi Abu-Halimah [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2006. – Vol. 44, Issue 1. – P. 62–66.
5. Alexander J. J. Outcome analysis of carotid artery occlusion / J. J. Alexander, J. Moawad, D. Super // *Vasc. Endovascular. Surg.* – 2007. – Vol. 41 (5). – P. 409–416.
6. Protection of anastomotic pathways to the vertebral artery during stenting of external carotid artery stenosis. Case Report // T. Yamagata, Y. Mitsuhashi, A. Nishio [et al.] // *Neurol. Med. Chir (Tokyo)*. – 2010. – Vol. 50. – P. 1001–1005.
7. Barnett H. J. M. Stump of internal carotid artery a source for further cerebral embolic ischemia / H. J. M. Barnett, S. J. Peerless, J. G. E. Kaufman // *Stroke*. – 1978. – Vol. 9. – P. 448–456.
8. Venous stasis retinopathy in symptomatic carotid artery occlusion: prevalence, cause, and outcome / C. J. Klijn, L. J. Kappelle, M. J. van Schooneveld [et al.] // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 695–701.
9. Intravitreal bevacizumab injection and carotid artery stent replacement for neovascular glaucoma in internal carotid artery occlusion / A. Kodama, K. Sugioka, K. Kuniyoshi [et al.] // *Clinical Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 1177–1180.

Отримано 20.01.15

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРОГО ПЕРІОДУ АТЕРОТРОМБОТИЧНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРОГО ПЕРІОДУ АТЕРОТРОМБОТИЧНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ – Обстежено 119 хворих у гострому періоді атеротромботичного ішемічного інсульту (АІ). Встановлено, що для АІ характерні середньої тяжкості та тяжкі інсульти, переважання середніх та великих за розміром вогнищ, наявність передвісників у вигляді ТІА (20,2 %), повторних цереброваскулярних подій у гострому періоді (9,2 %) та раннього неврологічного погіршення (РНП). На тяжкість АІ впливали: розмір вогнища, вік хворих, ступінь порушення свідомості, наявність в анамнезі транзиторної ішемічної атаки (ТІА), рівень глюкози в крові. РНП при АІ перебувало у достовірному кореляційному зв'язку з рівнем САТ в дебюті інсульту та наявністю ТІА в анамнезі.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ПЕРИОДА АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА – Обследовано 119 больных в остром периоде атеротромботического ишемического инсульта (АИ). Установлено, что для АИ характерные средней тяжести и тяжелые инсульты, преобладание средних и больших по размеру очагов, наличие предвестников в виде ТИА (20,2 %), повторных цереброваскулярных событий в остром периоде (9,2 %) и раннего неврологического ухудшения (РНУ). На тяжесть АИ в остром периоде влияют: размер очага, возраст больных, степень нарушения сознания, наличие в анамнезе транзиторной ишемической атаки (ТИА), уровень глюкозы в крови. РНУ находилось в достоверной корреляционной связи с уровнем систолического артериального давления в дебюте инсульта и наличием ТИА в анамнезе.

SOME FEATURES OF ACUTE PERIOD OF ATHEROTROMBOTIC ISCHEMIC STROKE – The study involved 119 patients in the acute period of atherotrombotic ischemic stroke (AIS), where there was observed that for AIS is typical moderate and severe strokes with moderate and large-sized ischemic lesions, the presence of precursors (TIA in 20.2 % of patients), recurrent cerebral-vascular events in the acute period of stroke (9.2 %) and early neurological deterioration (END). The impact on the AIS severity in acute period has the next factors: the size of the ischemic focus, the age of patients, the degree of consciousness, a history of TIA, blood glucose level. END was in significant correlation with the level of systolic arterial pressure at the onset of stroke and presence of TIA in anamnesis.

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

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

Key words: atherothrombotic ischemic stroke, acute period, severity of the stroke.

ВСТУП Ішемія головного мозку виступає не тільки як локальний церебральний процес, а і як прояв системної патології серцево-судинної системи. Ішемічний інсульт (ІІ) в кожного окремого пацієнта є результатом комбінації певних передумов та провокуючих чинників. Основні фактори ризику інсульту описані в літературі, їхні профілактичні міри базуються на усуненні або послабленні дії тих факторів, які є коригованими [1, 3, 4]. При цьому, великі багаточисельні дослідження показали, що залежно від підтипу ІІ, роль того чи іншого фактора ризику може бути різною [8]. Це зумовлює необхідність їх аналізу при кожному варіанті патогенетичного механізму порушення мозкового кровообігу окремо.

Виділяють різні підтипи ІІ, пов'язані з особливостями патогенетичних механізмів їх розвитку: атеро-

тромботичний, кардіоемболічний, гемодинамічний, лакунарний та гемореологічний. Атеротромботичний ішемічний інсульт серед усіх інших підтипів відзначається в 40–60 % випадків [2, 6] і виникає внаслідок атеросклеротичного ураження прецеребральної або великої церебральної артерії. Атеросклеротична бляшка зазвичай росте повільно і є нерухомою тривалий час, проте пізніше раптово може виникнути її розрив, тріщини чи ендотеліальні ерозії, що спричиняє агрегацію тромбоцитів і формування тромбу. Це, у свою чергу, приводить до локальної оклюзії чи емболізації дистальнішої судини [9]. Великі клінічні дослідження показали важливість оптимального контролю факторів ризику для зменшення великих судинних подій у хворих з атеросклеротичним ураженням інтракраніальних церебральних судин [5]. Проте незважаючи на численні фундаментальні дослідження [7], низку зазначених аспектів клінічних та параклінічних особливостей різних підтипів ІІ вивчено недостатньо.

Метою дослідження став аналіз клінічних чинників, що впливають на перебіг гострого періоду АІ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено комплексне обстеження 119 хворих на АІ. Середній вік хворих склав (69,6±1,4) року: хворих віком 45–60 років було 51 (42,9 %), старше 60 років – 68 (57,3 %). Частка чоловіків становила 79 (66,4 %), жінок – 40 (33,6 %). Вік чоловіків та жінок достовірно не відрізнявся та становив (64,7±1,8) та (67,7±1,7) року відповідно. Виявлено, що в обох вікових групах АІ частіше спостерігали в чоловіків, ніж у жінок.

Критерієм включення пацієнтів у дослідження був верифікований у них ІІ за даними спіральної комп'ютерної томографії (КТ) (Astelon 4, Toshiba) або МРТ. Критеріями постановки атеротромботичного підтипу АІ були: наявність оклюзії або гемодинамічного значущого стенозу (>70 % просвіту судини) МАГШ.

АІ у каротидному басейні діагностовано у 104 (87,4 %), у вертебро-базиллярному басейні – у 15 (12,6 %) пацієнтів. Зокрема, у правій СМА АІ спостерігали у 39 (32,8 %), у лівій СМА – у 65 (54,6 %) хворих. Із супутньої патології відмічали: ГХ – у 15 (12,6 %), атеросклероз – у 28 (23,5 %), поєднання ГХ та АЗ – у 79 (66,4 %), ІХС – у 51 (42,9 %), ЦД – у 27 (22,7 %) пацієнтів. Серед факторів ризику розвитку АІ у 71 (59,7 %) хворих виявлено аліментарне ожиріння. ІМТ менше 25 спостерігали у 48 (40,3 %), 25–30 балів – у 53 (44,5 %) та більше 30 балів – у 18 (15,1 %) хворих. У 44 (37,0 %) пацієнтів з АІ мало місце тютюнокуріння, що ще раз підтверджує значення його у розвитку атеротромбозу.

Тяжкість стану хворих та ступінь неврологічного дефіциту визначали на 1-шу, 7-му та 14-ту доби за шкалою NIHSS. Для оцінки активності повсякденної життєдіяльності визначали індекс Бартеля. Функціональний вихід інсульту визначали за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР). Хороший функціональний

результат інсульту був через 3 місяці після інсульту за мШР 0–2 бали без будь-яких наступних кардіо-васкулярних подій. Поганий результат встановлювали при значеннях мШР 3–6 балів.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою пакета статистичного аналізу Statistica 8. Порівняння вибірок здійснено з застосуванням критерію Стюдента (t) та коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У 85 (71,4 %) % хворих виявлено поступовий розвиток неврологічної симптоматики з наростанням симптомів від декількох годин до декількох діб. У 88 (73,9 %) пацієнтів початок захворювання спостерігали вночі або вранці. У 26 (21,8 %) хворих в анамнезі були ТІА, що виникали в одному й тому ж каротидному басейні. У 102 (85,7 %) пацієнтів відмічали ознаки атеросклеротичного ураження інших судинних басейнів: атеросклероз коронарних судин – у 85 (71,4 %) та судин нижніх кінцівок – у 26 (21,8 %) хворих.

САТ в дебюті у середньому становив: (172,6±3,9) мм рт. ст., ДАТ – (98,0±1,5) мм рт. ст. У 81 (68,1 %) хворих АТ був підвищеним. САТ від 140 до 200 мм рт. ст. спостерігали у 59 (49,6 %), вище 200 мм рт. ст. – у 22 (18,5 %) пацієнтів. За даними ЕКГ, у 8 (6,7 %) хворих виявлено порушення серцевого ритму за типом шлуночкової екстрасистолії. Ознаки дрібно вогнищового кардіосклерозу відмічали у 39 (32,8 %), блокада правої ніжки пучка Гіса – у 14 (11,8 %) пацієнтів. ЧСС в середньому склала (72,6±1,4) уд./хв. У 12 (10,1 %) була синусова тахікардія, у 8 (6,7 %) – брадикардія та ще у 7 (5,9 %) – АВ-блокада І ст.

При госпіталізації у стаціонар контактні не були доступні через тяжкість стану або наявність афатичних порушень 49 (41,2 %) хворих. Загально мозкову симптоматику спостерігали у 27 (22,7 %) пацієнтів: головний біль – у 25 (21,0 %), нудоту – у 16 (13,4 %), блювання – у 9 (7,6 %) хворих. Рівень свідомості за шкалою Глазго при госпіталізації склав (14,15±0,16) бала. Збережена свідомість була у 94 (79,0 %), оглушення – у 15 (12,6 %), сопор – у 6 (5,0 %) та психомоторне збудження – у 4 (3,4 %) хворих. Ступінь порушення свідомості корелював з тяжкістю неврологічного дефіциту ($r=0,627$, $p=0,044$). Також ступінь порушення свідомості залежав від розмірів ІІ ($r=0,565$, $p=0,025$) та наявності набряку за даними нейровізуалізаційних методів обстеження ($r=0,532$, $p=0,038$).

Досить високою у гострому періоді АТІ була частота повторних цереброваскулярних подій. Повторні ІІ чи ТІА виникали у 11 (9,2 %) хворих.

При госпіталізації у хворих відмічали такі симптоми. З боку рухової системи у 20 (16,8 %) хворих виявлено геміплегію, у 39 (32,8 %) – виражений, у 31 (26,1 %) – помірний та у 12 (10,1 %) – легкий геміпа-

рез. Підвищення м'язового тону за спастичним типом спостерігали у 49 (41,2 %), м'язову гіпотонію – у 21 (17,6 %) пацієнта. Двобічно патологічні стопні рефлексів визначали у 18 (15,1 %) пацієнтів. Розлади чутливості за гемітипом виявлено у 78 (65,5 %) хворих, моноанестезія – у 14 (11,8 %) хворих. Зорові порушення за типом геміанопсії були в 1,5 % випадків. При атеротромбозі у вертебро-базиллярному басейні у 8 (6,7 %) пацієнтів виявлено різницю очних щілин та наявність косоокості (збіжної та розбіжної). Кірковий парез погляду спостерігали у 10 (8,4 %), парез конвергенції – у 5 (4,2 %) хворих. Центральний парез лицевого нерва було виявлено у 107 (89,9 %), девіацію язика убік – у 49 (41,5 %) випадках. Зниження глоткового рефлексу відмічали у 9 (7,6 %) хворих, рефлекс орального автоматизму – 39 (32,8 %) випадків.

Менінгеальні знаки були позитивними в 16 (13,4 %) випадках. Як правило, вони виникали у пацієнтів з великими АТІ, тяжким станом при госпіталізації або у хворих з раннім неврологічним погіршенням (РНП). Були виявлені такі симптоми: ригідність потиличних м'язів – у 15 (12,6 %), симптом Керніга – у 13 (10,9 %), болючість під час пальпації точок виходу трійчастого нерва – у 14 (11,8 %) випадках. Генералізований судомний напад відмічали у 6 (5,0 %) пацієнтів.

Тяжкість стану при надходженні за NIHSS склала (11,27±0,57) бала, за мШР – (3,74±0,16) бала (табл. 1). Відповідно до шкали NIHSS, легкий АТІ відмічали у 27 (22,7 %), середньої тяжкості – у 53 (44,5 %), тяжкий – у 35 (29,4 %) та дуже тяжкий – у 4 (3,4 %) хворих. Середній бал за шкалою Бартел на 1-шу добу інсульту склав (39,63±3,45) бала. Відповідно до шкали Бартел, повну залежність від навколишніх виявлено у 37 (31,1 %), виражену – у 33 (27,7 %), помірну – в 40 (33,6 %) та легку – в 9 (7,6 %) пацієнтів.

На 7-му добу виявлено наростання неврологічного дефіциту в цілому у групі пацієнтів з АТІ. Бал за NIHSS склав (12,26±0,69), за шкалою Бартел – (38,02±3,78) та за мШР – (3,75±0,16) бала. Відповідно до шкали Бартел, на 7-му добу захворювання повна залежність від навколишніх була у 38 (31,9 %), виражена – у 35 (29,4 %), помірна – у 39 (32,8 %) та легка – у 7 (5,9 %) хворих.

Незважаючи на негативну динаміку неврологічної симптоматики на 7-му добу АТІ, у 45 (37,8 %) хворих спостерігали регрес неврологічного дефіциту. До них відносилися пацієнти з невеликими та середніми за розмірами АТІ.

На 14-ту добу захворювання спостерігали позитивну динаміку неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS порівняно з 1-ю та 7-ю добами. Тяжкість АТІ за NIHSS становила (10,65±0,60) бала, тобто порівняно з 1-ю добою, не спостерігалось достовірного зменшення

Таблиця 1. Тяжкість АТІ на 1-шу, 7-му та 14-ту доби за шкалами NIHSS, Бартел, мШР (M±m)

Шкала	Доба інсульту		
	1-ша	7-ма	14-та
NIHSS	11,27±0,57	12,26±0,69	10,65±0,60
Бартел	39,63±3,45	38,02±3,78	49,40±4,92*
мШР	3,74±0,16	3,75±0,16	3,23±0,21*

Примітка. * – показники достовірні відносно значень на 1-шу добу.

неврологічного дефіциту. Відповідно до шкали Бартела, у всіх хворих виявлено порушення повсякденного функціонування, що склало на 14-ту добу (58,92±4,75) бала. Повну залежність від навколишніх відмічали у 31 (26,1 %), виражену – в 35 (29,4 %), помірну – в 43 (36,1 %) та легку – в 10 (8,4 %) хворих. За мШР середній бал становив 3,23±0,21. Тяжкий ступінь інвалідизації спостерігали у 65 (54,6 %), помірний – у 29 (24,4 %) та легкий – у 22 (18,5 %) пацієнтів.

У 27 (22,7 %) хворих було РНП, що супроводжувалося наростанням неврологічної вогнищевої симптоматики на 2–3 доби захворювання. РНП було пов'язане з доформуванням зони ішемії, появою набряку та повторними церебро-васкулярними подіями. Багатофакторний аналіз показав незалежну асоціацію між РНП та наявністю в анамнезі ТІА ($r=0,595$, $p=0,008$). Незважаючи на те, що не було виявлено взаємозв'язку між тяжкістю АТІ та висхідним рівнем САТ, прослідковувалася достовірна кореляційна залежність між РНП (наростанням тяжкості II за шкалою NIHSS) і систолічним артеріальним тиском у дебюті захворювання ($r=0,659$, $p=0,003$). Також відмічався достовірний кореляційний зв'язок між РНП і ступенем стенозу сонних артерій на боці вогнища ($r=0,562$, $p=0,007$).

На 90-ту добу захворювання поліпшення стану і частковий регрес неврологічної симптоматики визначали у 91 (76,5 %) випадків. Повне відновлення втрачених функцій спостерігали відповідно у 25 (33,5 %) випадків. До 90-ї доби показники неврологічного дефіциту за NIHSS склали (7,51±0,65), тобто зменшилися на 3,14 бала порівняно з 14-ю добою. За шкалою Бартел, середній бал становив (71,35±5,09), за мШР – (2,98±0,16).

Проаналізовано тяжкість АТІ у пацієнтів різного віку (табл. 2).

Як видно з таблиці 2, на 1-шу добу інсульту тяжкість АТІ достовірно не відрізнялася у хворих різного віку. Проте на 7-му добу інсульту в пацієнтів 45–60 років відсутня динаміка тяжкості, а у хворих старше 60 років спостерігається деяке наростання неврологічного дефіциту. На 14-ту добу в хворих молодшої вікової гру-

пи спостерігається позитивна динаміка неврологічної симптоматики, яка відсутня у хворих старше 60 років.

За даними МРТ, для АТІ був характерний розвиток вогнища ураження в одному басейні. Найчастіша локалізація вогнища: у лобній частці – у 33 (27,7 %), лобно-тім'яній ділянці – у 22 (18,5 %), скронево-тім'яній – 17 (14,3 %), підкіркових ядрах латеральніше внутрішньої капсули – у 11 (9,2 %), латеральніше таламуса – у 4 (3,4 %) хворих.

При АТІ частіше виявляли інфаркти неправильної форми – у 76 (63,9 %) пацієнтів. Розміри вогнищ склали (43,06±6,08) см³. Малі розміри II виявлено у 7 (5,9 %), середні – у 81 (68,1 %) та великі – у 31 (26,1 %) пацієнтів. Для атеротромбозу була характерна наявність ознак хронічної недостатності мозкового кровообігу – у 86 (72,3 %) випадках. Лакунарне ураження головного мозку було у 27 (22,7 %) хворих на АТІ, сполучення хронічної недостатності мозкового кровообігу і лакунарного ураження у 15 (12,6 %) пацієнтів. Набряк навколо ішемічного вогнища спостерігали у 33 (27,7 %) хворих на великі АТІ. Компресію серединних структур відмічали у 18 (15,1 %) випадках. Виявлено достовірний помірний кореляційний зв'язок між розміром АТІ та тяжкістю інсульту на 1-шу добу захворювання ($r=378$, $p=0,047$) та 7-му ($r=318$, $p=0,049$) добу захворювання. На 14-ту добу АТІ така залежність була відсутня.

Рівень глюкози у крові був підвищеним у 35 (29,4 %) пацієнтів. Середній вміст глюкози становив (6,22±0,23) ммоль/л. Перебіг АТІ у хворих на ЦД був більш тяжким. Він характеризувався вищим балом за шкалою NIHSS, порівняно з іншими пацієнтами (12,52±0,49 проти 10,87±0,55), високою частотою РНП – у 12 (11,8 %) пацієнтів. Це склало 44,4 % у групі з ЦД проти 22,7 % у загальній групі пацієнтів з АТІ. Встановлено помірну кореляційну залежність між вмістом глюкози у крові та тяжкістю АТІ за NIHSS ($r=0,485$, $p=0,030$) на 1-шу добу інсульту. В 50 (42,0 %) при АТІ виявлялася гіперхолестеринемія. Середній вміст холестерину в крові склав (7,2±0,65) ммоль/л. Не знайдено кореляційного зв'язку між рівнем холестерину та тяжкістю АТІ.

Таблиця 2. Тяжкість АТІ за NIHSS на 1-шу, 7-му та 14-ту доби АТІ (M±m), бали

Доба інсульту	Вік хворих	
	45–60 років	старше 60 років
Перша	10,88±0,94	10,58±0,84
Сьома	10,83±0,87	11,84±0,65
Чотирнадцята	9,67±1,09	11,38±1,02

ВИСНОВКИ 1. Гострий період АТІ характеризувався середньої тяжкості та тяжкими інсультами, переважанням середніх та великих за розміром інфарктних вогнищ. У клінічній картині відмічали наявність передвісників у вигляді ТІА (20,2 %), повторних церебро-васкулярних подій у гострому періоді (9,2 %) та раннього неврологічного погіршення (22,7 %).

2. Чинники, що впливали на тяжкість АТІ у гострому періоді, були такими: розмір вогнища, вік хворих, ступінь порушення свідомості, наявність в анамнезі ТІА, рівень глюкози в крові. Раннє неврологічне погіршення при АТІ перебувало у достовірному кореляційному зв'язку з рівнем САТ у дебюті інсульту та наявністю ТІА в анамнезі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Верещагин Н. В. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Н. В. Верещагин, М. А. Пирадов, З. А. Суслина. – М. : Интермедтехника, 2002. – 208 с.
2. Инсульт : практическое руководство для ведения больных / под ред. Ч. П. Ворлоу. – Политехника, 2001. – 629 с.
3. Парфенов В. А. Вторичная профилактика ишемического инсульта / В. А. Парфенов // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 12. – С. 819–822.
4. Фоякин А. В. Кардиальная патология при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта / А. В. Фоякин, Т. А. Гераскина, З. А. Суслина // Клиническая медицина. – 2002. – № 1. – С. 25–28.
5. Bang OY. Intracranial atherosclerosis: current understanding and perspectives // J Stroke. – 2014. – Vol. 16 (1). – P. 27–35.

6. Caplan L. Caplan's Stroke: a clinical approach. – 3rd ed / L. Caplan. – Butterworth-Heinemann, 2000. – 568 p.

7. Gao T. Mechanisms of ischemic stroke in patients with intracranial atherosclerosis: A high-resolution magnetic resonance imaging study / T. Gao, W. Yu, C. Liu // Exp. Ther Med. – 2014. – Vol. 7(5). – P. 1415–1419.

8. Risk Factors for Ischemic Stroke Subtypes. The Atherosclerosis Risk in Communities Study / T. Ohira, E. Shahar, L. E. Chambless [et al.] // Stroke. – 2006. – № 37. – P. 2493–2498.

9. PM Rothwell Atherothrombosis and ischemic stroke // BMJ. – 2007. – Vol. 334 (7590). – P. 379–380.

Отримано 26.02.15

ФІБРОМ'ЯЗОВА ДИСПЛАЗІЯ ВНУТРІШНІХ СОННИХ АРТЕРІЙ: КЛІНІЧНИЙ ТА ПАТОМОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ОПЕРАЦІЙНОГО МАТЕРІАЛУ

ФІБРОМ'ЯЗОВА ДИСПЛАЗІЯ ВНУТРІШНІХ СОННИХ АРТЕРІЙ: КЛІНІЧНИЙ ТА ПАТОМОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ОПЕРАЦІЙНОГО МАТЕРІАЛУ – Проведено клініко-патоморфологічний аналіз 134 випадків фібром'язової дисплазії внутрішньої сонної артерії (ФМД ВСА). Виявлено, що ФМД виникає у жінок 40–60 років та переважно уражає обидві ВСА. Характерним є поєднання ФМД із патологічними звивистостями, зокрема з S-подібними вигинами та коулінгом. Клінічно ФМД проявляється транзиторними ішемічними атаками, дисциркуляторною енцефалопатією та ішемічними інфарктами. Характерним типом патоморфологічних змін є медіальна фіброплазія. Важливу роль у патогенезі даної патології відіграють гормональні впливи, ксенобіотики, артеріальна гіпертензія та механічна екстравазальна компресія. Необхідним у подальших дослідженнях є визначення критеріїв клініко-патоморфологічної діагностики та диференційної діагностики з іншими захворюваннями сонних артерій.

ФІБРОМ'ЯЗОВА ДИСПЛАЗІЯ ВНУТРІШНІХ СОННИХ АРТЕРІЙ: КЛІНІЧЕСЬКИЙ І ПАТОМОРФОЛОГІЧЕСЬКИЙ АНАЛІЗ ОПЕРАЦІЙНОГО МАТЕРІАЛУ – Проведен клініко-патоморфологічний аналіз 134 випадків фібром'язової дисплазії внутрішньої сонної артерії (ФМД ВСА). Виявлено, що ФМД виникає у жінок 40–60 років і переважно уражає обидві ВСА. Характерним являється поєднання ФМД з патологічними звивистостями, в частині S-образними вигинами та коулінгом. Клінічно ФМД проявляється транзиторними ішемічними атаками, дисциркуляторною енцефалопатією та ішемічними інфарктами. Характерним типом патоморфологічних змін є медіальна фіброплазія. Важливу роль у патогенезі даної патології грають гормональні впливи, ксенобіотики, артеріальна гіпертензія та механічна екстравазальна компресія. Необхідним в подальших дослідженнях є визначення критеріїв клініко-патоморфологічної діагностики та диференційної діагностики з іншими захворюваннями сонних артерій.

FIBROMUSCULAR DYSPLASIA OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF THE OPERATION MATERIAL – A clinical and patomorphological analysis of 134 cases fibromuscular dysplasia of the carotid internal artery (FMD ICA) was made. It was found that FMD occurs in women aged 40-60 years and mainly affects both internal carotid arteries. Characteristic is the combination of FMD pathological tortuosity, including the S-shaped curves and coiling. FMD clinically manifested transient ischemic attack, ischemic encephalopathy and ischemic infarction. A typical type of pathological changes is medial fibroplasia. Important role in the pathogenesis of this pathology play hormonal influences, xenobiotics, hypertension and mechanical extravasal compression. It is necessary in future studies to determine the clinical and pathologic criteria for diagnosis and differential diagnosis with other diseases of the carotid arteries.

Ключові слова: дисплазія, сонна артерія, фіброплазія.

Ключевые слова: дисплазия, сонная артерия, фиброплазия.

Key words: dysplasia, carotid artery, fibroplasia.

ВСТУП Фібром'язова дисплазія – це неатеросклеротичне та незапальне захворювання судин із переважним ураженням ниркових та внутрішніх сонних артерій. У 1938 році вперше це захворювання

було описано Leadbetter and Burkland [1]. McCormack et al. в 1958 році впровадили термін “фібромускулярна гіперплазія” та описали суть патологічних змін [2]. Palubinskas and Ripley вперше описали ФМД внутрішніх сонних артерій (ФМД ВСА) у 1964 році [3]. У наступному році Connett and Lansche провели першу операцію з приводу каротидної ФМД [4].

Етіологія та патогенез ФМД залишаються невідомими. У всіх дослідженнях ФМД підкреслюють переважання жінок над чоловіками. Оральні контрацептиви і вагітність є факторами ризику для розвитку ФМД [1, 2, 5]. Ішемію вважають найважливішим фактором у розвитку ФМД [6]. Пошкодження vasa vasorum призводять до розвитку диспластичних процесів артеріальної стінки та розвитку ФМД. В основі механічної гіпотези лежить твердження про те, що внутрішні сонні та ниркові артерії піддаються постійним розтягненням під час дихання та рухів, що може призводити до пошкодження [7]. Описують випадки ФМД у близнюків та родинні ураження [8]. Описані поєднання ФМД з феохромоцитомою [7], дефіцитом $\alpha 1$ -антитрипсину, синдромом Елорса–Данлоса, синдромом Альпорта [9], кістозним медіанекрозом, синдромом Марфана, коарктацією аорти [10].

Частота каротидної ФМД, за даними ангіографії, становить 0,5–3 % пацієнтів з неврологічною симптоматикою [9]. Характерним є ураження середньої чи верхньої частини ВСА. Ураження обох ВСА зустрічається в 60–80 % випадків. Частим є одночасне ураження ВСА та вертебральних артерій, рідше поєднання із інтракраніальними аневризмами [5].

ФМД ВСА може бути асимптоматичною чи поєднуватися з варіабельними неспецифічними симптомами, які включають головний біль, шум у голові, синкопе [1, 2, 4, 5]. Транзиторні ішемічні атаки, парези, паралічі, синдром Горнера можуть бути першими проявами ФМД ВСА [5]. ФМД може виявлятися випадково під час обстеження з приводу незрозумілої неврологічної симптоматики. Діагноз каротидної ФМД встановлюється при ангіографії, сонографії чи магнітно-резонансній томографії. Операційне втручання є головним методом лікування симптоматичної ФМД [5, 11].

Виходячи з вищепереліченого, на сьогодні нема єдиної думки про етіологію та патогенез ФМД ВСА. Можливо, це пов'язано з недостатнім вивченням патоморфологічних змін даної патології.

Метою роботи було дослідити спостереження ФМД ВСА, визначити: віковий та статевий розподіл, частоту в різних вікових групах, основні патоморфологічні зміни, виявити супутні захворювання і фактори ризику для ФМД.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліджено операційний матеріал 134 хворих, прооперованих з приводу симптомної каротидної ФМД у відділенні судинної хірургії Львівської обласної клінічної лікарні. Етап обстежен-

ня всі пацієнти проходили за стандартизованою схемою. Після клініко-лабораторного дослідження проводили інструментальне обстеження. До і після операції хворих оглядав невропатолог. При необхідності пацієнтів консультував кардіолог, окуліст, отоларинголог. Діагноз ФМД встановлювали при дуплексному ультразвуковому скануванні сонних артерій (ультрасонографічний апарат "Ultramark-9" фірми ATL). Магнітно-резонансну томографію виконували на апараті "Magnaview" МНО FH (Фінляндія). Основним методом операційного втручання була операція резекції з редресациєю і реімплантациєю внутрішньої СА. При наявності атеросклеротичного ураження виконували каротидну ендатеректомію.

Проводили патоморфологічне дослідження всіх випадків операційного матеріалу. Резековані фрагменти СА фіксували в розчині формаліну, розрізали на кілька блоків. Блоки заливали в парафін, зрізи товщиною 5–8 мкм зафарбовували гематоксиліном та еозинном, трихром Масоном, резорцин-фуксином за Хартом. Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням пакета статистичних програм "STATISTICA for Windows", версія 7.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Серед 600 прооперованих з приводу каротидного стенозу ФМД були виявлені в 134 (22,3 %) хворих. Спостерігали поєднання ФМД ВСА з іншими захворюваннями: майже в половині випадків (49,3 %) – з патологічними звивистостями (ПЗ) та атеросклерозом (Ат); в третині (29,8 %) – з ПЗ, рідше (8,2 %) – з Ат. ФМД без поєднаної патології зустрічались рідко – в 17 (12,6 %) хворих (табл. 1).

Серед хворих: жінок було 89 (66,4 %), чоловіків – 44 (33,6 %) (табл. 1, 2). Вік хворих – від 18 до 73 років (табл. 1, 3). Загалом за віком у групі хворих переважали жінки від 41 до 60 років. Порівняно з чоловіками, в цій же віковій групі кількість жінок у три рази вища. У жінок ФМД виявляється в два рази частіше, ніж у

чоловіків як у молодому (молодше 31 року), так і в середньому (31–40) і старшому віці (41–60). Після 61 року кількість жінок і чоловіків однакова (табл. 1). Розподіл статі й віку в кожній нозологічній групі продемонстрував значну перевагу жінок незалежно від нозологічної групи (табл. 2, 3). Це підтверджується даними літератури про гормональну схильність до даної патології в зв'язку з антипроліферативним ефектом естрогенів на гладком'язові клітини судинної стінки [5].

Аналіз віку хворих (табл. 3) показав чітку різницю між кількістю хворих із ФМД до та після 40 років. Загальне число хворих із збільшенням віку прогресивно зростає, так, після 41 року кількість хворих збільшується майже в два рази. Аналіз розподілу хворих за віком демонструє явне переважання хворих після 41 року – 119 (88,6 %) випадків, до 40 років – всього 15 (11,4 %). Можливо, це пов'язано зі зростанням ступеня вираження ПЗ у поєднанні з прогресуванням атеросклерозу. В цих же вікових групах виявлено й інші фактори ризику – артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, куріння й професійні шкідливості. Артеріальну гіпертензію спостерігали в 63 хворих (47,0 %), цукровий діабет зустрічався рідше – в 18 пацієнтів (13,4 %), ішемічна хвороба серця – у 21 (15,6 %). Частим захворюванням був остеохондроз шийно-грудного відділу хребта – в 78 (58,2 %) хворих. Доведено, що вертеброгенна компресія сприяє гемодинамічним порушенням і розвитку патології ВСА, зокрема ПЗ. При цьому спостерігається вкорочення м'язів передньої поверхні шиї і деформація фасцій, що приводить до екстравазального впливу на сонні й хребтові артерії [1, 5]. Таким чином, механічні деформації фасції, на фоні порушень у шийному відділі хребта, є однією з причин формування ПЗ.

Згідно з теорією Д. Д. Зербіно [12] про вплив ксенобіотиків на судинну стінку, важкі метали пошкоджують м'язово-еластичний каркас артерії і приводять до судинних захворювань. При аналізі професійних

Таблиця 1. Фібром'язова дисплазія внутрішніх сонних артерій: розподіл за нозологією, віком і статтю

Нозологія	До 30 років		31–40		41–50		51–60		61–70		71 і старші		Усього
	Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж	
ФМД	2	3	2	6	1	3							17
ФМД+ПЗ		2	1	3	3	15	2	10	1	3			40
ФМД+Ат+ПЗ					7	12	12	18	6	9	1	1	66
ФМД+Ат						1	4	2	3	1			11
Усього	2	5	3	9	11	30	18	31	10	13	1	1	134

Таблиця 2. Фібром'язова дисплазія внутрішніх сонних артерій: розподіл за статтю в різних нозологічних групах

Нозологічна група	Чоловіки	Жінки	Усього
ФМД	5	12	17
ФМД+ПЗ	7	33	40
ФМД+Ат+ПЗ	26	40	66
ФМД+Ат	7	4	11
Усього	45	89	134

Таблиця 3. Фібром'язова дисплазія внутрішніх сонних артерій: розподіл за віком у різних нозологічних групах

Нозологічна група	До 30 років	31–40	41–50	51–60	61–70	71 і старші	Усього
ФМД	5	8	4				17
ФМД+ПЗ		2	4	18	12	4	40
ФМД+Ат+ПЗ			19	30	15	2	66
ФМД+Ат			1	6	4		11
Усього	5	10	28	54	31	6	134

та інших шкідливостей, проведеному в 52 хворих, було виявлено вплив токсичних речовин майже у всіх випадках: багаторічне куріння – 38 (73,1 %) хворих, професійні та парaproфесійні шкідливості (різні види зварювання, токсичні барвники, проживання поблизу шкідливих виробництв) – 44 (84,6 %).

Можна припустити, що спільність патологічного процесу при ФМД і ПЗ – втрата еластичного каркасу судини, може бути сприятливим фоном для розвитку ПЗ внаслідок ФМД. Вірогідно, ксенобіотики впливають ізольовано на окремі ділянки судин, викликаючи проліферативну реакцію інтими, а підлягаюча частина м'язової оболонки реагує локальною гіпертрофією. Ця гіпотеза є прийнятною, оскільки ФМД зустрічається і в інших артеріях.

Для ФМД СА характерне білатеральне ураження, лише в семи випадках була уражена одна судина. ФМД загальних СА виявлялася в 11 випадках. У восьми хворих внаслідок ФМД розвивалися аневрismi внутрішніх СА. Іноді спостерігали випадки множинної ФМД: в трьох випадках ФМД сонних і хребцевої артерії, в семи – ФМД СА і ниркових артерій. Діагноз ФМД СА встановлювали за допомогою дуплексного ультразвукового сканування, при якому виявлено характерні зміни у вигляді “нитки намиста” (рис. 1, 2).

У більшості прооперованих спостерігали транзиторні ішемічні атаки з неврологічними симптомами різного ступеня тяжкості тривалістю від декількох секунд до діб, в десяти хворих відзначено перенесений у минулому ішемічний інсульт. Така клінічна картина мала відповідний розподіл згідно з класифікацією порушень судинно-мозкової недостатності кровообігу. Найчастіше спостерігали II ступінь – 95 (71 %) хворих; III ступінь діагностовано в 22 (16,4 %) пацієнтів, IV ступінь – у 12 (8,9 %); I ступінь – у 5 (3,7 %).

Важливу роль у розвитку ФМД СА відіграють патологічні звивистості СА. Доведено, що ці два захворювання є частою поєднаною патологією СА. Питання взаємозалежності розвитку цих захворювань вимагають подальших досліджень. Деякі дослідники припускають, що ФМД є патоморфологічним проявом патологічних звивистостей. Інші дослідники описують не характерні для ФМД патоморфологічні зміни у ВСА із ПЗ, зокрема сегментарну гіперплазію інтими, виражений фіброз адвентиції та періадвентиційних тканин із проникненням сполучнотканинних тяжів у медію та частково інтиму [13].

Серед 106 випадків поєднання ФМД з ПЗ найчастішим типом деформацій СА були S-подібні вигини – 60 (56,6 %), на другому місці коулінг – 31 (29,2 %), на третьому – кінкінг – 15 (14,2 %). В 17 випадках виявлено поєднання S-подібних вигинів з петлеутворенням. Наші дослідження підтверджують існуючу думку про те, що коулінг та S-подібні вигини є характерними для молодих людей і мають найвірогідніше дизембріогенетичне походження [13].

При патоморфологічному дослідженні 17 випадків “чистої” ФМД виявлено характерні ознаки медіальної фіброплазії. В інтими спостерігаються ознаки сегментарної гіперплазії, внутрішня еластична мембрана – із значними фрагментаціями, гіпереластозом,

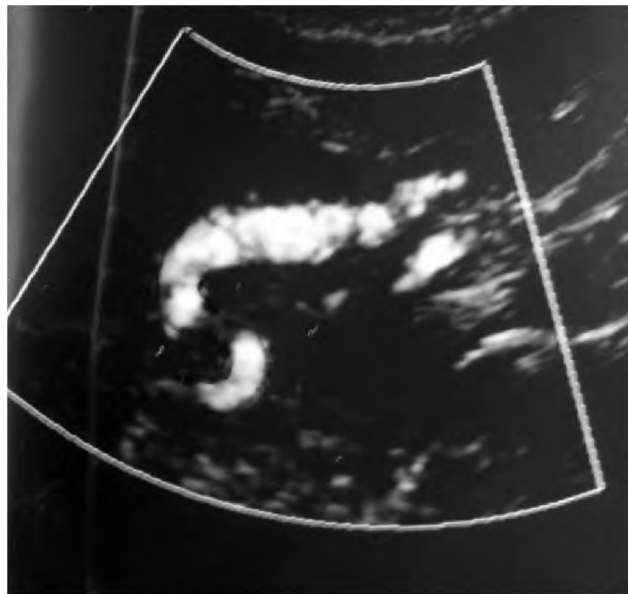


Рис. 1,2. Сонографічна картина фібром'язової дисплазії – “нитка намиста” в поєднанні з патологічним вигином: жінка, 43 роки, ЛОКЛ, історія хвороби № 26977/1901.

гіперхромією та мультиплікацією еластичних волокон. У медії має місце розростання компактної фібротизованої тканини переважно у верхній її третині, в нижній третині виявлено дистрофічно змінені колагенові волокна із скупченнями розщеплених, дезорганізованих гладком'язових клітин. Медія місцями витончена із аневризматичними випинаннями. Адвентиція та періадвентиційні шари були не змінені. Вважають, що медіальна фіброплазія зустрічається у 80–90 % випадків ураження сонних та ниркових артерій [10].

ВИСНОВКИ ФМД – це захворювання, що виникає у жінок 40–60 років та переважно уражає обидві внутрішні сонні артерії. Характерним для даної хвороби є поєднання із патологічними звивистостями, зокрема з S-подібними вигинами та коулінгом.

Клінічно ФМД проявляється транзиторними ішемічними атаками, дисциркуляторною енцефалопатією та ішемічними інфарктами. Важливу роль у патогенезі даної патології відіграють гормональні впливи, ксенобіотики, артеріальна гіпертензія та механічна екстравазальна компресія. Характерним типом патоморфологічних змін є медіальна фіброплазія. Необхідним у подальших дослідженнях є визначення критеріїв клініко-патоморфологічної діагностики та диференційної діагностики з іншими захворюваннями сонних артерій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Slovut D. P. Fibromuscular dysplasia / D. P. Slovut, J. F. Olin // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1862–1871.
2. McCormack L. J. Obstructive lesions of the renal artery associated with remediable hypertension / L. J. McCormack, J. B. Hazard, E. F. Poutasse // *Am. J. Pathol.* – 1958. – Vol. 34. – P. 582–582.
3. Arterial fibrodysplasia: histopathologic character and current etiologic concepts / J. C. Stanley, B. L. Gewertz, E. L. Bove [et al.] // *Arch Surg.* – 1975. – Vol. 110. – P. 561–566.
4. Cutts S. Bilateral brachial artery fibromuscular dysplasia / S. Cutts, R. S. Grewal, R. Downing // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2000. – Vol. 19. – P. 667–668.
5. Begelman S. M. Fibromuscular dysplasia / S. M. Begelman, J. W. Olin // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 12. – P. 41–47.
6. Curry T. K. Fibromuscular dysplasia: When is intervention warranted? / T. K. Curry, L. M. Messina // *Sem. Vasc. Surg.* – 2003. – Vol. 16, № 3. – P. 352–368.
7. Fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery: personal experience with 13 cases and literature review / H. Van Damme, N. Sakalihan, R. Limet [et al.] // *Acta Chir Belg.* – 1999. – Vol. 99. – P. 163–168.
8. Possible familial origin of multifocal renal artery fibromuscular dysplasia / I. Pannier-Moreau, P. Grimbert, B. Fiquet-Kempf [et al.] // *J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 15. – P. 1797–1801.
9. Schievink W. I. Angiographic abnormalities mimicking fibromuscular dysplasia in a patient with Ehlers-Danlos syndrome, type IV / W. I. Schievink, M. Limburg // *Neurosurgery.* – 1989. – Vol. 25. – P. 482–483.
10. Schievink W. I. Coexistence of fibromuscular dysplasia and cystic medial necrosis in a patient with Marfan's syndrome and bilateral carotid artery dissections / W. I. Schievink, J. Bjornsson, D. G. Piepgras // *Stroke.* – 1994. – Vol. 25. – P. 2492–2496.
11. Anomalies of the extracranial internal carotid artery: anatomical and histologic study / G. La Barbera, G. La Marca, F. Cappello [et al.] // *International Angiology.* – 2006. – Vol. 25, № 2. – P. 145.
12. Зербино Д. Д. "Атеросклероз" – конкретная патология артерий или "унифицированное" групповое определение? Поиск причин атеросклероза: экологическая концепция / Д. Д. Зербино, Т. Н. Соломенчук // *Архив патологии.* – 2006 – Т. 68, № 4. – С. 49–54.
13. Мацкевичус З. К. Морфологические изменения стенки сонных и позвоночных артерий при их патологических перегибах и петлях / З. К. Мацкевичус, П. А. Паулюкас // *Архив патологии.* – 1990. – Т. 52, № 10. – С. 53–58.

Отримано 22.01.15

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.5-002-056.43-036]-053.2

©О. М. Мочульська

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

ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ХАРАКТЕР ЇХ ВПЛИВУ НА ПЕРЕБІГ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ Й “АТОПІЧНОГО МАРШУ”

ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ХАРАКТЕР ЇХ ВПЛИВУ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ Й “АТОПІЧНОГО МАРШУ” – Атопічний дерматит (АД) – мультифакторне захворювання. З сучасної точки зору, атопія є генетично гетерогенною патологією, для розвитку якої необхідний комплекс багатьох спадкових факторів, що взаємодіють між собою із факторами навколишнього середовища з ефектом сумачії. Алергія з віком еволюціонує в організмі дитини. Розвиток алергічного захворювання протягом життя у осіб, схильних до виникнення атопії, отримав назву “атопічний марш”.

ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ХАРАКТЕР ИХ ВЛИЯНИЯ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И “АТОПИЧЕСКОГО МАРША” – Атопический дерматит (АД) – мультифакторное заболевание. С современной точки зрения, атопия является генетически гетерогенной патологией, для развития которой необходим комплекс многих наследственных факторов, взаимодействующих между собой с факторами окружающей среды с эффектом суммации. Алергия с возрастом эволюционирует в организме ребенка. Развитие аллергического заболевания в течение жизни у лиц, предрасположенных к возникновению атопии, называется “атопическим маршем”.

RISK FACTORS OF ALLERGIC DISEASES AND THEIR INFLUENCE ON THE CLINICAL COURSE OF ATOPIC DERMATITIS AND “ATOPIIC MARCH” – Atopic dermatitis (AD) is multifactorial disease. Allergy evolves with age in child's body. According to modern point of view, atopy is genetically heterogeneous pathology, for development of which is necessary complex of many genetic factors interacting with each other and with environmental factors like add up effect. The development of allergic disease throughout life in persons predisposed to the occurrence of atopy is called “atopic march”.

Ключові слова: алергія, атопічний дерматит, “атопічний марш”, фактори ризику.

Ключевые слова: аллергия, атопический дерматит, “атопический марш”, факторы риска.

Key words: allergy, atopic dermatitis, “atopic march”, risk factors.

Атопічний дерматит (АД) – мультифакторне захворювання. Багатогранність і неоднозначність факторів, що зумовлюють розвиток цієї патології, породжують складності у вивченні етіології атопічного дерматиту. Розвиток АД на сучасному етапі розглядають як наслідок складних взаємодій генетичних факторів, навколишнього середовища, інфекційних агентів, дефектів бар'єрної функції шкіри та порушень імунологічної відповіді [4, 7, 17, 32].

Справжні причини розвитку алергічних захворювань ще не встановлені, проте добре вивчені фактори ризику їх формування. Їх умовно поділяють на [17, 18]:

а) внутрішні, або уроджені (ендогенні), що визначають схильність людини до розвитку алергії або захищають від неї. До них належать генетична схильність

до розвитку атопії, гіперреактивність шкіри і дихальних шляхів, вік, стать і раса. Генетичний чинник – один із провідних етіопатогенетичних факторів реалізації цього захворювання у дітей, особливо з атопічною аномалією конституції [5, 6, 22]. За одностайною думкою вітчизняних і зарубіжних дослідників, в основі етіопатогенезу АД лежить генетична схильність до його розвитку, яка в різні моменти життя пацієнта реалізується через різноманітні тригерні механізми і фактори [11, 15, 16]. Причому, для АД характерною є полігенна форма успадкування (доведена участь 26 генів) [2, 3, 5, 9, 12]. Так, дитина має 40–60 % шансів захворіти при наявності алергії в обох батьків. Наявність одноклової патології по обох лініях спорідненості збільшує ризик розвитку алергічного захворювання до 60–80 %. Наявність алергії у одного з батьків, брата або сестри зумовлює 20–40 % ризику для дитини [17, 19]. Причому, по лінії матері відзначається більш істотний зв'язок із ризиком розвитку атопії у дитини [8, 17–19]. В реалізації атопічної спадковості велике значення має середовище, в якому дитина розвивається після народження, а саме, особливості побуту та харчування [22, 32]. Разом з тим, варто зазначити, що лише 60–80 % дітей мають спадкову алергічну схильність у разі атопічно обтяженої спадковості по лінії матері та/або батька, тобто майже у третини популяції алергічні захворювання формуються виключно внаслідок впливу подразників зовнішнього середовища [8, 22, 32];

б) зовнішні (екзогенні), які провокують початок алергічного захворювання або стимулюють його подальший розвиток у людей, схильних до алергії. Зовнішні фактори змінюють вірогідність того, що алергічне захворювання розвинеться у схильної до алергії людини. Ці чинники включають: АГ, куріння, повітряні полутанти, респіраторні інфекції, харчові продукти, соціально-економічні показники і кількість членів родини. Деякі з них також можуть викликати загострення алергії (підсилювальні фактори) [17, 18].

Термін “атопічний дерматит” визначає імунологічну (алергічну) концепцію патогенезу захворювання, засновану на понятті атопії як генетично зумовленої здатності організму до вироблення високої концентрації загального і специфічного IgE у відповідь на дію алергенів і тригерів навколишнього середовища [14].

Причинні фактори (тригери) [14–16]:

– алергенні: харчові, побутові, пилокві, епідермальні, грибкові, бактеріальні, вакцинальні;

– неалергенні: психоемоційні, метеорологічні, тютюновий дим, харчові добавки, ксенобіотики, полутанти, хімічні;

– фактори, які посилюють дію тригерів: клімато-географічні, порушення характеру харчування, пору-

шення догляду за шкірою, побутові, вакцинація, психологічний стрес, ГРВІ.

У реалізації atopічної спадковості велике значення має середовище, в якому дитина розвивається після народження, а саме, особливості побуту та харчування [22, 32]. У пацієнтів із АД має місце полівалентна сенсibilізація [2, 26, 29]. Пошук алергенів має здійснюватись за окремими категоріями [1, 5, 6]. Для пошуку алергенів, які спричиняють розвиток симптомів АД у конкретного пацієнта, використовуються такі методики, як детальний збір алергологічного анамнезу, ведення харчового щоденника, за показаннями – постановка прик (prick)-тесту (дітям старше 3 років лише в стадії клінічної ремісії), визначення специфічних та загального IgE у сироватці крові [1, 33].

У пацієнтів із АД має місце одночасна сенсibilізація до алергенів різного походження [1, 7, 5]. Вплив алергенів у ранньому віці є чинником ризику atopічної сенсibilізації. Експозиція багатьох алергенів у сенсibilізованих осіб сприяє маніфестації atopічного дерматиту та персистенції алергічного запалення в шкірі.

Серед етіологічних чинників, що призводять до розвитку захворювання, зазначають сенсibilізацію до харчових алергенів, особливо в дитячому віці [8, 22]. Це пов'язано з уродженими і набутими порушеннями функцій травного тракту, неправильним вигодуванням, раннім введенням в раціон харчування високоалергенних продуктів, кишковим дисбіозом, порушенням цитопротекторного бар'єра, що сприяє проникненню харчових антигенів з кишки через слизову оболонку у внутрішнє середовище організму і формуванню сенсibilізації до харчових продуктів [9, 10]. Спочатку формується харчова алергія, що виявляється з перших місяців життя, коли організму дитини притаманні фізіологічна, морфологічна, ензиматична, ентоерогормональна та імунологічна недосконалість захисного бар'єра тонкої кишки, яка легко пошкоджується і робить можливим проникнення імуногенних складників їжі. У дітей першими проявами алергії найчастіше є харчова алергія і atopічний дерматит [22, 33]. Практично будь-який харчовий продукт може стати причиною алергічних реакцій [25, 33].

Диференціація харчових продуктів за профілем алергогенності [1, 9, 10]:

а) високий: коров'яче молоко, риба, яйця, куряче м'ясо, полуниця, малина, суниця, чорна смородина, ожина, виноград, ананас, диня, хурма, гранат, цитрусові, шоколад, кава, какао, горіхи, мед, гриби, гірчиця, помідори, морква, буряк, пшениця, жито;

б) середній: свинина, індичатина, кролятина, картопля, горох, персики, абрикоси, червона смородина, банани, перець зелений, кукурудза, гречка, журавлина, рис, вишня, червона черешня, чорниця;

в) низький: кисломолочні продукти, конина, баранина, кабачки, патисони, редька, гарбуз світлих кольорів, яблука зеленого і жовтого кольору, біла черешня, біла смородина, агрус, слива, кавун, мигдаль, зелений огірок, капуста, городня зелень.

Багато харчових продуктів можуть індукувати псевдоалергічні реакції, зумовлені дегрануляцією опастичних клітин, наприклад маринований оселедець, по-

луниця, арахіс та ін. Подібні реакції розвиваються при споживанні їжі, багаті на гістамін (копченості, майонез, сири, шпинат). Підвищена чутливість до гістаміну може бути зумовлена дефіцитом діамінооксидази – ферменту, що розщеплює гістамін [9, 10].

Для виявлення “причинних” харчових алергенів, що сприяли виникненню АД, проводять збір алергологічного анамнезу, постановку прик-тесту з відповідними харчовими алергенами, призначають елімінаційну дієту [5, 6, 15], яка виключає підозрювані продукти, рекомендують ведення харчового щоденника [1, 27, 33].

З віком спектр сенсibilізації змінюється, харчова алергія втрачає домінуючу роль. Сенсibilізація до пилоквих, побутових, епідермальних і бактеріальних алергенів більш характерна в старшому віці [9, 10]. Кількість дітей із харчовою алергією зменшується, домінуючими стають аероалергени (побутові, пилкові, епідермальні), насамперед мікрокліщі домашнього пилу. Про це свідчать позитивні результати алергологічного тестування пацієнтів із atopічним дерматитом і ефект елімінації – зменшення вираження шкірного свербіжу при зниженні концентрації мікрокліщів у постільній білизні й спальній кімнаті [8, 22]. При atopії найважливішими аероалергенами виступають: домашній пил, кліщі домашнього пилу, продукти життєдіяльності тарганів, пилок рослин, лупа домашніх тварин та алергени мікрогрибів, особливо роду *Malassezia* [1]. Їх вдихання може зумовлювати не тільки появу симптомів АД, але й прояви дерматологічного синдрому. Рідше зазначені алергени можуть викликати симптоми АД при контакті зі шкірою пацієнтів [1, 33].

Так, у дітей від 3 до 7 років етіологічне значення харчової алергії в цілому зберігається, але сенсibilізація до деяких алергенів (білок коров'ячого молока, курячого яйця) знижується. У цей період характерні як поступове зростання частоти моновалентної алергії, так і розширення спектра алергенів, перехід у полівалентну алергію до епідермальних алергенів [8, 22]. Так, у 24 % дітей формується сенсibilізація до шерсті собаки, у 19,2 % – до шерсті кролика, у 16 % – до шерсті кішки, у 15,4 % – до вовни вівці. За нашими даними, у дорослих хворих на АД виявляється переважно значення пилкової алергії – 67 %, на другому місці визначаються побутові алергени – 38 %, на третьому – епідермальні – 35 %, на четвертому – грибові – 32 %. П'яте і шосте місця займають харчові й паразитарні алергени – у 31 і 15 % пацієнтів відповідно [8].

Для визначення побутових, пилоквих та епідермальних алергенів, що спричинили симптоми АД, застосовують такі методики, як детальний збір алергологічного анамнезу, постановка прик-тесту (дітям віком від 3 років лише в стадії клінічної ремісії), визначення рівнів загального та алергоспецифічних IgE у сироватці крові [13, 22, 33]. При обстеженні хворих із побутовими алергенами найчастіше виявляли IgE-антитіла до домашнього пилу – від 25 до 30 %, меншою мірою до кліщів роду *Dermatophagoides pteronyssinus* і *Dermatophagoides farinae* – 14 і 10 % відповідно. Особливо слід зупинитися на алергії на домашній пил, точніше до компонентів домашнього пилу, оскільки вони володіють множинною

алергенністю. У домашньому пилі можуть міститися всі згадані інгаляційні алергени – і пилок, і цвіль, і у великій кількості лупа і шерсть домашніх тварин, і фрагменти комах [7, 8, 22]. Кліщі домашнього пилу добре розвиваються в настінних килимах, в умовах підвищеної вологості й при температурі 17–24 °С. Основними джерелами кліщів є постіль, оббивка меблів і килими. У структурі епідермальних алергенів провідне значення мають алергени з епітелію кішки – 33 %, меншою мірою – собаки, коня і корови – від 2 до 15 %. IgE-антитіла до пір'я птахів – від 1,7 до 5 %. Вплив інгаляційних алергенів через пошкоджену шкіру може бути вельми інтенсивним і запускати ланцюг імунних реакцій з проявами на шкірі [7, 8, 17].

До особливої групи причинних факторів АТ слід віднести бактеріальні, грибові, паразитарні, лікарські, вакцинні та інші. По-перше, вони рідше зустрічаються як самостійні етіологічно значущі алергени, що викликають АД. По-друге, вони частіше виступають в асоціації з перерахованими вище алергенами, формуючи полівалентну алергію. Особливе значення в розвитку і перебігу АД має *Staphylococcus aureus*, зокрема його ентеротоксинний суперантиген [8, 10, 31, 32]. Майже у 90 % хворих, які страждають від АД, виявляється колонізація шкірних покривів *S. aureus* [8, 33].

Імунна відповідь, первинно індукована алергенами навколишнього середовища, може підтримуватися ендогенними антигенами [8, 26, 33]. Вони виявлені в імунних комплексах з IgE сироватки крові пацієнтів, які страждають від atopічного дерматиту. Припускають, що аутоалергени, що вивільняються з пошкоджених тканин, можуть індукувати імунні реакції за участю опасистих клітин, базофілів, Т-клітин і імунглобулінів класу E [8, 33].

У 28–35 % дітей причиною загострення АД є сенсibilізація до цвілевих і дріжджових грибів (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Candida albicans*, *Penicillium*, *Pityrosporum ovale*, *Cladosporium*, *Trichophyton*). Вони здатні індукувати реакції гіперчутливості негайного та уповільненого типів [8]. Загострення захворювання спостерігають у пацієнтів, які живуть у сирих, погано провітрюваних приміщеннях, при споживанні харчових продуктів, у процесі виготовлення яких використовують гриби. Непрямим підтвердженням значимості грибкової інфекції і алергії до компонентів грибів при АД є ефект від зовнішнього застосування протигрибкових препаратів [8, 33].

Найчастішою вірусною інфекцією у дітей, які страждають від АД, є *Herpes simplex*. Ураження шкіри, що спричиняється цим вірусом, зазвичай набуває у них тяжкого перебігу, особливо в ранньому віці. Підкреслюється роль персистуючої вірусної інфекції на тяжкий перебіг АД. Вірусні інфекції у хворих на АД часто мають поширений характер і перебігають тяжче, ніж у здорових людей [8].

При обстеженні дорослих хворих на АД з паразитарними алергенами IgE-антитіла до аскариди виявлено у 12,5 % хворих, до шистосоми – у 9 %, до ехінокока їх не виявлено. При копрологічному дослідженні яєць глистів не виявлено [26].

У хворих на АД загострення можуть викликати лікарські засоби. Серед них провідне місце займа-

ють антибіотики, особливо пеніцилінового ряду, макроліди, сульфаніламід, вітаміни, аспірин, анальгін та інші препарати. У деяких дітей проведення вакцинації без урахування клініко-імунологічного статусу і відповідної профілактики може стати пусковим фактором для маніфестації АД [10].

Послаблення бар'єрної функції шкіри й алергічна спрямованість шкірних реакцій призводять до посилення дії контактних подразників і алергенів, серед яких найбільш часто згадуються шерсть, детергенти, дезінфектанти, нікель, кобальт, ароматизатори, ланолін, латекс, антибіотики і навіть місцеві кортикостероїди. Хімічні алергени виступають пусковими/провокуючими факторами розвитку АД, переважно при контакті зі шкірою пацієнтів. До них належать: одяг (переважно його синтетичні складові), постільна білизна, засоби догляду та косметика, побутова хімія, якими користується пацієнт, а також топічні лікарські засоби, призначені для лікування АД [1, 10, 30, 35].

У патогенезі АД важлива роль неспецифічної, псевдоалергічної гіперчутливості. Саме тому він загострюється або його загострення посилюються під впливом різних провокуючих неалергенних впливів [2, 3, 8].

До неалергічних факторів, здатних викликати загострення АД, слід віднести психоемоційні навантаження, стрес, страх, перезбудження. Подібні психологічні й стресові впливи можуть призводити до розвитку астеноневротичних реакцій, вегетосудинної дистонії, синдрому гіперреактивності [8–10]. Вважають, що вплив стресових факторів на перебіг шкірного процесу може бути опосередковано нейропептидами, які виділяються периферичними закінченнями вегетативних нервових волокон [8]. Також серед неспецифічних механізмів патогенезу atopічного дерматиту слід виділити порушення рівноваги симпатичної і парасимпатичної нервової систем. Відображенням впливу вегетативної нервової системи є симетричність уражень шкірних покривів, стійкий білий дермографізм, зумовлений вираженою вазоконстрикцією, а також підвищений рівень ацетилхоліну в сироватці крові та шкірі у пацієнтів із АД. Слід також враховувати важливу роль психосоматичних розладів. Неврологічні порушення виявляються у 80 % дітей, які страждають від АД [8, 10].

У хворих на АД загострення захворювання, як правило, виникають у період сезонних коливань погоди – ранньою весною і пізньою осінню (підвищена вологість, тумани, дощова погода, зміна атмосферного тиску). Поліпшення шкірного процесу, аж до повної ремісії, настає при зміні клімату на стійкий теплий [2, 8–10].

Велике значення у розвитку АТ в останні роки набувають екологічно несприятливі умови навколишнього середовища – забруднення повітря аерополітантами (вихлопні гази автомобілів, хімічні суспензії, солі важких металів). Шкідливі промислові викиди у взаємодії з ксенобіотиками створюють підвищене навантаження на імунну систему хворого на АД і ведуть до загострення захворювання [8–10].

Порушення дієтичного режиму також є одними з найбільш поширених екзогенних факторів ризику розвитку АД. Їжа може запускати ланцюг запальних реакцій за рахунок псевдоалергічних механізмів.

Особливе значення має нераціональне вигодовування дітей раннього віку – ранній перехід на штучне і змішане вигодовування з переважним використанням неадаптованих молочних сумішей, раннє введення прикорму, надлишок білка і вуглеводів у харчовому раціоні, раннє використання цільного молока, введення в харчовий раціон продуктів, що володіють лібераторною дією. Певне значення мають і порушення характеру харчування в сім'ї, так звані дієтичні сімейні традиції, наприклад надмірне вживання глютенвмісних, консервованих і білкових продуктів, а також постійне вживання продуктів з високим сенсibiliзуючим потенціалом і недостатнє використання в раціоні овочів і фруктів [8, 27, 28].

Порушення правил режиму та догляду за шкірою дитини, використання засобів, не призначених для дітей, також можуть сприяти розвитку та загострення АД. Мило, шампуні, креми і лосьйони з високими значеннями рН викликають надмірну сухість шкіри, можуть закупорювати протоки сальних залоз, викликати алергічні реакції [8, 24, 23]. До побутових факторів ризику слід віднести високу (вище 23 °С) температуру повітря в квартирі; низьку (менше 60 %) вологість; нерегулярне і сухе прибирання; нераціональне використання синтетичних мийних засобів, наявність синтетичних і килимових покриттів. Частинок синтетичних мийних засобів можуть потрапляти в організм через дихальні шляхи, шлунково-кишковий тракт (миття посуду з їх застосуванням), шкіру (контакт із білизною). Тютюновий дим у навколишньому середовищі (пасивне куріння) збільшує ризик розвитку захворювання і його загострень в 2–3 рази [8–10].

Серед факторів, що підтримують хронічний перебіг АД, слід зазначити патологію органів шлунково-кишкового тракту (80–97 % хворих на АТ), хронічні вогнища інфекції (50–60 %), алергічні захворювання органів дихання (30–40 %), дисметаболичні нефропатії (20–30 %), ендокринні захворювання і дисфункції [8].

Отже, полівалентний характер сенсibiliзації може виступати як один із факторів, що посилює розвиток алергічних захворювань шкіри. Тому можна стверджувати, що сенсibiliзація дітей до алергенів реалізувалася, безумовно, під впливом певних чинників навколишнього середовища та умов їх побуту. Знання цих етіологічних факторів дозволяє проводити як адекватну терапію, так і первинну, вторинну та третинну профілактику в цього контингенту дітей з адекватним підбором косметичних засобів для щоденного догляду за сухою atopічною шкірою [23, 24].

Алергія з віком еволюціонує в організмі дитини. Розвиток алергічного захворювання протягом життя у схильних до виникнення atopії осіб отримав назву "atopічного маршу". В дітей першими проявами алергії найчастіше є харчова алергія і atopічний дерматит [7, 17, 18, 23, 34]. Перші симптоми АД, як правило, виникають в грудному віці й співпадають за часом із припиненням грудного вигодовування, введенням прикормів або порушенням дієти мамою, яка годує. В цей період найважливіше значення мають харчові алергени. В подальшому розвивається алергія до побутових і пилоквих алергенів та формуються (частіше в перші 5–6 років життя) респіраторні

алергічні захворювання – бронхіальна астма (БА) і алергічний риніт (АР). Частота АД з віком зменшується. У дітей шкільного віку та підлітків переважають алергічні захворювання органів дихання – АР і БА. Одним із факторів високого ризику виникнення БА у дітей є АД, який можна вважати першим за терміном виникнення алергічних захворювань, а також початковим етапом "алергічного маршу": АД-АР-БА або АД-БА-АР/БА [7, 18–20, 22].

Еволюцію "atopічного маршу" вивчали багато років [19–22]. Слід відмітити, що не всі захворювання розвиваються за законом класичного "алергічного маршу". Результати досліджень демонструють, що 11,2 % дітей мають відтерміновану маніфестацію atopії з АР до віку 10 років із наступним розвитком БА. У зв'язку з цим, G. Scadding у 2007 році висловив припущення про існування як мінімум двох типів "atopічного маршу": перший поєднується із обтяженою спадковістю (сильна генетична схильність), стартує у ранньому дитинстві з АД із шкірною сенсibiliзацією, другий починається пізніше і пов'язаний із значним впливом навколишнього середовища та первинною сенсibiliзацією дихальної системи.

Встановлено, що шкірна сенсibiliзація до алергенів сприяє розвитку гіперреактивності дихальних шляхів. Звідси очевидний висновок про те, що АД є "вхідними воротами" для наступних системних алергічних захворювань, а отже, є можливість з їх допомогою ефективного лікування АД уникнути розвитку респіраторної алергії або зменшити ступінь тяжкості БА і АР [7, 18–20, 22].

Маніфестація "алергічного маршу" з появи шкірних симптомів зумовлена особливостями будови шкіри у дітей з АД, які створюють умови проникнення алергенів: зменшення вмісту керамідів, підвищена трансепітеліальна втрата води, змінений метаболізм основних жирних кислот з порушенням синтезу фосфоліпідів мембран клітин, порушення функції потових і сальних залоз, а також мікроциркуляція і трофіка шкіри за рахунок нейровертебральної дисфункції і патології гемостазу. Все це призводить до пошкодження шкіри при дії різних екзо- й ендогенних факторів і підвищення її проникності для алергенів [7, 18, 19, 21, 22].

Спостереження останніх десятиліть свідчать про те, що існує чітка тенденція до зростання кількості хворих із поєднаними формами шкірної та респіраторної алергії. Особливе місце займає поєднання БА і АД, що отримало назву "дермато-респіраторний синдром". Цей термін широко використовують у клінічній практиці, хоч і не отримав офіційного визнання і не відображений в Міжнародній класифікації захворювань. Частота поєднання шкірних і респіраторних проявів алергії в структурі АЗ у дітей залежить від віку і досягає 50–65 %. Слід відмітити, що дермато-респіраторний синдром слід розглядати не тільки як сукупність різних алергічних захворювань, а як природне прогресування "алергічного маршу" [17, 18]. Однією із особливостей дермато-респіраторного синдрому є швидке розширення спектра етіологічно-значимих алергенів із розвитком полівалентної сенсibiliзації до різних видів алергенів (харчових, побутових, кліщових, пилоквих, епідермальних і гриб-

кових), чим зумовлений тяжкий безперервно-рецидивний перебіг захворювання. Клінічна картина дермато-респіраторного синдрому в дітей напругу пов'язана з їх віком і особливостями запальних змін в шкірі й бронхах. Так, у дітей раннього віку ураження шкіри проявляються екзематозними елементами, а бронхообструкція виникає за рахунок набряку слизової оболонки бронхів і гіперсекреції слизу. В дітей старшого віку переважають ліхеноїдні і прурігінозні висипання на шкірі, а бронхообструкція визначається спазмом гладких м'язів бронхів і склеротичними змінами у стінці бронхів [18, 20–22].

Атопічний дерматит (АД) – мультифакторне захворювання. Провідна роль у розвитку АД належить ендогенним факторам (генетична схильність до розвитку атопії, гіперреактивність шкіри і дихальних шляхів, вік, стать і раса, вегетативний дисбаланс і порушення вищої нервової діяльності), які в поєднанні з різними екзогенними факторами, так званими причинними (тригерними), призводять до клінічної маніфестації захворювання. Алергія з віком еволюціонує в організмі дитини. Для відображення існуючих особливостей алергічних захворювань у дітей останнім часом запропонований термін “алергічний, або атопічний, марш”, що означає хронологічну послідовність формування сенсibiliзації та клінічної трансформації симптомів алергії залежно від віку дитини з атопічною конституцією: атопічного дерматиту (АД), бронхіальної астми (БА), алергічного риніту (АР).

Перспективи подальших досліджень Враховуючи важливу роль факторів ризику у виникненні алергічних захворювань, слід вважати доцільним подальше їх вивчення, що допомогло б уникнути розвитку “атопічного маршу” в дітей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адаптовані клінічні настанови з діагностики, профілактики та лікування атопічного дерматиту / Міністерство охорони здоров'я України. – Київ, 2012. – 76 с.
2. Аряев Н. Л. Атопический дерматит в практике педиатра / Аряев Н. Л., Клименко В. А., Феклин В. А. – Киев, 2007. – 32 с.
3. Аряев М. Л. Атопічний дерматит у дітей / Аряев М. Л., Клименко В. А., Кожемяка А. И. – Київ, 2006. – 88 с.
4. Банадига Н. В. Атопічний дерматит з позиції педіатра / Н. В. Банадига // Здоров'я ребенка. – 2008. – № 4. – С. 86–89.
5. Беш Л. В. Алергічний марш: перспективи профілактики і прогнозу / Беш Л. В. – Львів : Каменяр, 2010. – 68 с.
6. Беш Л. В. Атопічний дерматит у дітей: аналіз діагностичних і тактичних помилок / Л. В. Беш // Здоров'я України. – 2012. – № 3, вересень. – С. 34–35.
7. Дутчак Г. М. Особливості перебігу атопічного дерматиту у дітей / Г. М. Дутчак, О. Б. Синовська // Здоров'я ребенка. – 2011. – № 6. – С. 33–35.
8. Дюбкова Т. П. Современное представление о патогенезе атопического дерматита у детей / Т. П. Дюбкова // Медицинские новости. – 2006. – № 12. – 28 с.
9. Зубаренко А. В. Атопический дерматит, концепция эффективной терапии / А. В. Зубаренко, О. А. Портнова // Здоров'я ребенка. – 2009. – № 3. – С. 103–108.
10. Зубаренко А. В. Атопический дерматит: современные взгляды на этиопатогенез, клинику и диагностику заболевания / О. А. Портнова, А. В. Зубаренко // Здоров'я ребенка. – 2008. – № 6. – С. 15–18.
11. Коган Б. Г. Атопічний дерматит: акцент на безпечності лікування / Б. Г. Коган // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 1. – С. 81–89.
12. Ласиця О. Л. Алергологія дитячого віку / Ласиця О. Л., Ласиця Т. С., Недільська С. М. – Київ : Книга плюс, 2004. – С. 80–106.
13. Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей: наказ МОЗ України №767 від 27.12.2005 р./ Міністерство охорони здоров'я України. – Київ, 2005. – 35 с.
14. Недельская С. Н. Лечение атопического дерматита в острый период / С. Н. Недельская, И. В. Солодова, В. И. Мазур // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2008. – № 3. – С. 64–67.
15. Няньковський С. Л. Атопічний дерматит з позиції педіатра / С. Л. Няньковський, О. С. Івахненко // Здоров'я ребенка. – 2009. – № 3. – С. 18–19.
16. Няньковський С. Л. Особливості профілактики і дієтотерапії харчової алергії у дітей раннього віку / С. Л. Няньковський, О. С. Івахненко // Здоров'я ребенка. – 2010. – № 6. – С. 27–29.
17. Охотникова Е. Н. “Аллергический марш”: связь поколений и эскалация аллергии у детей / Е. Н. Охотникова // Клиническая иммунология, алергологія, інфектологія. – 2008. – № 4(15). – С. 44–52.
18. Охотникова О. М. Механизмы формирования и клинические особенности течения “аллергического марша” у детей / О. М. Охотникова // Здоров'я України. – 2010. – Тематичний номер, квітень. – С. 16–17.
19. Охотникова О. М. Педіатричні аспекти атопічного дерматиту / О. М. Охотникова // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2006. – № 4. – С. 27–33.
20. Охотникова О. М. Профілактика алергії у дітей: возможна ли она? / О. М. Охотникова // Здоров'я України. – 2010. – Тематичний номер, червень. – С. 26–29.
21. Охотникова О. М. Профілактика алергії у дітей: сучасні можливості та перспективи / О. М. Охотникова // Дитячий лікар. – 2011. – № 2. – С. 26–27.
22. Тяжка О. В. Нові можливості в прогнозуванні розвитку та тяжкості перебігу атопічного дерматиту та бронхіальної астми у дітей / О. В. Тяжка, Ю. О. Савенко // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2012. – № 2. – С. 17–20.
23. Шумна Т. Є. Основні аспекти алергодіагностики та лікування дітей з атопічним дерматитом, мешканців промислового району / Т. Є. Шумна // Астма та алергія. – № 1. – 2014. – С. 25–29.
24. Шумна Т. Є. Сучасні погляди на лікування та профілактику алергічних захворювань у дітей / Т. Є. Шумна // Здоров'я ребенка. – 2011. – № 6. – С. 33–34.
25. Bath-Hextall F. Dietary exclusions for established atopic eczema / F. Bath-Hextall, F. M. Delamere, H. C. Williams // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2008. – № 1. – P. 12–14.
26. Bieber T. Atopic dermatitis / T. Bieber // National English Med. Journal. – 2008. – № 358. – P. 83–94.
27. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children: Amendment to previous published articles in Pediatric Allergy and Immunology 2004, by an expert group set up by the Section on Pediatrics, European Academy of Allergy and Clinical Immunology / A. Host, S. Halken, A. Muraro [et al.] // Pediatric Allergy and Immunology. – 2008. – № 19(1). – P. 1–4.
28. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations / A. Muraro, S. Dreborg, S. Halken [et al.] // Pediatric Allergy and Immunology. – 2004. – № 15. – P. 291–307.
29. Does age or gender influence quality of life in children with atopic dermatitis? / K. L. Hon, T. F. Leung, K. Y. Wong [et al.] // Clinical and Experimental Dermatology. – 2008. – N 33(6). – P. 705–709.
30. Fluhr J. Air flow at different temperatures increases sodium lauryl sulphate-induced barrier disruption and irritation in vivo / J. Fluhr, J. Praessler, A. Akengin // British Journal of Dermatology. – 2005. – No. 152. – P. 1228–1234.

31. International consensus conference on atopic dermatitis II (ICAAD II): clinical update and current treatment strategies / C. Ellis, T. Luger, D. Abeck [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2003. – Vol. 148 (suppl. 63). – P. 3–10.
32. On behalf of the World Allergy Organization (WAO), the authors of the WAO White Book on Allergy 2011-2012: Executive Summary express their gratitude to the charity, Asthma, Allergy, and Inflammation Research (AAIR) / [Ruby Pawankar, Giorgio Walter Canonica, Stephen T. Holgate, Richard F. Lockey] // *United States of America*. – 2012. – 220 pages.
33. Ring J. *Handbook of Atopic Eczema*, 2nd edn. / J. Ring, B. Przybilla, T. Ruzicka // Springer. – Heidelberg, 2005. – P. 605.
34. Spergel J. M. Atopic dermatitis and the atopic march / J. M. Spergel, A. S. Paller // *Journal Allergy Clin Immunology*. – 2003. – N.112 (Suppl.). – P. 118–127.

Отримано 05.02.15

УДК 578.826.6:575.113853 616.07 078:98+826.6

Ю. І. Бутницький, В. Ф. Лобода¹, К. Т. Глушко¹

Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"¹

РОЛЬ ФІБРОЕЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНОСКОПІЇ У ВИЯВЛЕННІ ПАТОЛОГІЇ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ В ДІТЕЙ

РОЛЬ ФІБРОЕЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНОСКОПІЇ У ВИЯВЛЕННІ ПАТОЛОГІЇ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ В ДІТЕЙ – Аналізуючи дані фіброезофагогастроуденоскопії, виявлено, що серед захворювань травної системи у дітей переважає хронічний гастродуоденіт (86,6 %). Деструктивні зміни слизової шлунка та дванадцятипалої кишки (ерозії та виразки) були у 13,4 % хворих, а інфікування *Helicobacter pylori* – у 45,7 % обстежених. У більшості (58,0 %) пацієнтів діагностовано базальну гіперацидність.

РОЛЬ ФІБРОЕЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНОСКОПИИ В ВЫЯВЛЕНИИ ПАТОЛОГИИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ДЕТЕЙ – Анализируя данные фиброэзофагогастроуденоскопии, обнаружено, что среди заболеваний пищеварительной системы у детей преобладает хронический гастродуоденит (86,6 %). Деструктивные изменения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (эрозии и язвы) были в 13,4 % больных, а инфицирование *Helicobacter pylori* – в 45,7 % обследованных. У большинства (58,0 %) пациентов была диагностирована базальная гиперацидность.

ENDOSCOPY AND ITS ROLE IN DETECTING PATHOLOGY OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN – Analyzing data of upper endoscopy, there was found that among the digestive diseases in children chronic gastritis and duodenitis are predominant (86.6 %). The destructive changes of the gastric and duodenum mucosa (erosions and ulcers) was found in 13.4 % of patients, *Helicobacter pylori* infection – in 45.7 % of patients. There was diagnosed increased gastric acid secretion in most (58.0 %) patients.

Ключові слова: діти, гастродуоденіт, *Helicobacter pylori*, фіброгастроуденоскопія.

Ключевые слова: дети, гастродуоденит, *Helicobacter pylori*, фиброгастроуденоскопия.

Key words: children, gastritis, *Helicobacter pylori*, endoscopy.

ВСТУП Патологія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дітей залишається проблемою для педіатрів у зв'язку зі значною поширеністю, схильністю до рецидивів, недостатньою ефективністю терапії. Незважаючи на нові методи діагностики та лікування гастродуоденальної патології, тенденція до зростання захворювань органів травлення спостерігається впродовж багатьох років [1–3]. Вона зумовлює формування стійких відхилень у стані здоров'я дітей, спричиняє значну кількість негативних віддалених наслідків.

Метою дослідження було вивчення структури захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дітей, які перебували на лікуванні у Тернопільській міській дитячій лікарні протягом 5 років (з 2009 до 2013 р.), і використання цих даних для подальшого удосконалення діагностики та обґрунтування більш ефективних лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ За 5 років (з 2009 до 2013 р.) в ендоскопічному кабінеті Тернопільської міської дитячої лікарні обстежено 4261 дитину (табл. 1). Всім дітям для уточнення клінічного діагнозу було виконано фіброезофагогастроуденоскопію.

Під час цього обстеження в 2134 (50,1 %) випадках було забрано матеріал для виконання уреазного тесту на *Helicobacter pylori* та в 1190 (27,9 %) дітей проведено ендоскопічну внутрішньошлункову рН-метрію [4]. У 355 (8,3 %) дітей, за допомогою даних методів обстеження, було виключено патологію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Таблиця 1. Кількість виконаних обстежень

Обстеження	Кількість хворих					Усього
	2009	2010	2011	2012	2013	
ФЕГДС	803	796	982	812	868	4261
Тест на <i>Helicobacter pylori</i>	368	430	552	393	391	2134
Внутрішньошлункова експрес-рН-метрія	221	283	301	192	193	1190

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Серед хворих (3906) з патологією травної системи хлопчиків було 2054, що становило 52,6 %, а дівчаток відповідно – 1852 (47,4 %). Обтяжену спадковість щодо хронічних захворювань травної системи мали 2412 (61,8 %) дітей, причому по лінії матері, й батька – 1178 (30,2 %).

Тривалість захворювання перевищувала у 1640 (41,9 %) дітей. Половину дітей перед госпіталізацією в лікарню не обстежували і не лікували. Переважним видом патології травної системи у дітей був хронічний гастродуоденіт, який діагностовано в 86,6 % хворих. У частини пацієнтів були деструктивні пошкодження слизової верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (табл. 2).

Таблиця 2. Патологія, виявлена при фіброезофагогастроуденоскопії

Патологія	Кількість хворих					Усього
	2009	2010	2011	2012	2013	
Гастродуоденіт ерозивний	74	67	79	94	96	410
Виразка шлунка	4	3	4	2	4	17
Виразка дванадцятипалої кишки	19	25	21	15	16	96
Поліп шлунка	3	5	3	4	3	18
Без патології	72	64	87	62	70	355

Зокрема, ерозивний гастродуоденіт діагностовано у 410 (10,5 %) випадках, виразку шлунка – у 17 (0,4 %) дітей, виразку дванадцятипалої кишки – у 96 (2,5 %). В 18 (0,4 %) хворих виявлено поліпи шлунка, проведено гістологічне дослідження.

З-поміж 2134 обстежених дітей із хронічною патологією травної системи у 975 (45,7 %) хворих було ідентифіковано *Helicobacter pylori*. Із них, у половини в близьких родичів була патологія гастродуоденальної ділянки. Ці дані близькі до результатів інших досліджень, в яких у 50—60 % обстежених хворих, що мають хронічну гастродуоденальну патологію, виявляли інфікування *Helicobacter pylori* [2, 5, 6]. У більшості хворих (58,0 %) патологія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту перебігала з базальною гіперацидністю, в 34,0 % спостерігали нормаацидність і тільки у 8,0 % було діагностовано гіпоацидність.

ВИСНОВКИ Аналіз, проведений нами, свідчить про те, що серед захворювань травної системи переважає хронічний гастродуоденіт (86,6 %). У більшості (58,0 %) хворих діагностовано базальну гіперацидність. Деструктивні зміни слизової шлунка та дванадцятипалої кишки (ерозії та виразки) виявлено у 13,4 % хворих, а інфікування *Helicobacter pylori* — у 45,7 % обстежених. Розвиток ерозій та виразок у дітей, що обтяжує перебіг захворювання і зумовлює по-

гіршення показників здоров'я в майбутньому, свідчить про необхідність більш раннього обстеження і своєчасного лікування дітей із патологією травної системи. Це особливо стосується дітей із спадковим анамнезом, котрі мали хронічні захворювання травної системи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. К вопросу о терапии кислотозависимых заболеваний органов пищеварения у детей на современном этапе / И. Л. Бабий, Е. А. Калашникова, И. Н. Федчук, В. И. Величко // Перинатология и педиатрия. – 2010. – №1 (41). – С. 132–135.
2. Бекетова Г. В. Хронічний гастродуоденіт у дітей і підлітків: епідеміологія, етіологія, патогенез, діагностика (частина I) / Г. В. Бекетова // Дитячий лікар. – 2012. – № 6. – С. 20–24.
3. Cam S.I. Risk of Gastric Cancer in Children with *Helicobacter pylori* Infection / S. I. Cam // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2014. – № 15 (22). – P. 905–908.
4. Лобода В. Ф. Рационалізаторська пропозиція: "Оптимізація діагностики патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в ендоскопічному кабінеті" / В. Ф. Лобода, Ю. І. Бутницький. – ТДМУ. – № 8 31.05.2006 р.
5. Пархоменко Л. К. Патология пищеварительной системы у детей и подростков с заболеваниями щитовидной железы / Л. К. Пархоменко, А. В. Ещенко // Здоровье ребёнка. – 2010. – № 5 (26). – С. 126–130.
6. Albuquerque A. I. Nodular lymphoid hyperplasia in the gastrointestinal tract in adult patients: A review / A. I. Albuquerque // World J Gastrointest Endosc. – 2014. – № 6 (11). – P. 534–540.

Отримано 09.02.15

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

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ У ДІТЕЙ ІЗ РІЗНИМ РІВНЕМ ЙОДНОЇ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ У ДІТЕЙ ІЗ РІЗНИМ РІВНЕМ ЙОДНОЇ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ – У статті представлено результати вивчення в учнів молодших класів йододефіцитного стану легкого та середнього ступенів тяжкості. Неготових до системного навчання дітей з дефіцитом йоду виявлено у чотири рази більше порівняно із здоровими однолітками. Недостатній рівень йоду в організмі призводить до зниження інтелектуального рівня та зниження навчальної успішності.

ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕКАНИЯ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ЙОДНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ – В статье представлены результаты изучения в учащихся младших классов йододефицитных состояний легкой и средней степени тяжести. Неготовым к системному обучению детей с дефицитом йода выявлено в четыре раза больше по сравнению со здоровыми сверстниками. Недостаточный уровень йода в организме приводит к снижению интеллектуального уровня и снижения учебной успешности.

PECULIARITIES OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL ADAPTATION IN CHILDREN WITH DIFFERENT LEVELS OF IODINE – The article presents the results of a study iodine deficiency state of mild to moderate severity in primary school. Not ready for systematic study was revealed four times higher among children with iodine deficiency compared to healthy peers. Lack of iodine leads to lower intellectual level and reduce educational progress.

Ключові слова: діти, інтелектуальний розвиток, успішність, адаптація, йододефіцит.

Ключевые слова: дети, интеллектуальное развитие, успеваемость, адаптация, йододефицит.

Key words: children, intellectual development, success, adaptation, iodine deficiency.

ВСТУП Адекватними критеріями адаптації дітей упродовж навчання у школі є психофізіологічні показники, що набувають особливого значення у період реформування початкової освіти та школи взагалі. Низький рівень здоров'я дітей, які розпочинають навчання у першому класі, надзвичайно несприятливо впливає на пристосування до шкільних навантажень та режиму, спричиняє погіршення здоров'я та зниження успішності. З урахуванням того, що більшість дітей йде до школи вже з певними відхиленнями в стані здоров'я, зростає вірогідність несприятливого перебігу адаптаційного процесу в цілому.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Готовність до навчання у школі оцінювали в дітей першого класу за тестом А. Керна – І. Ірасека перед початком навчання. Інтелектуальний розвиток дітей оцінювали за допомогою психологічних тестів [1]. Рівень успішності школярів оцінювали за середнім семестровим балом. Обчислення проводили за допомогою пакета прикладних статистичних програм “Microsoft Exel 2003” та “Statistica 6,0”.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ На основі досліджень психологічної готовності дітей до шкільного навчання ми встановили низький рівень (відсутність шкільної зрілості) у 56 % учнів із

дефіцитом йоду (ДЙ) та лише у 15 % – з нормальним вмістом йоду в сечі, що може бути причиною виникнення напруження механізмів адаптації або до їх зриву. Середній рівень психологічної готовності виявлено у 24 % школярів із ДЙ та у 63 % здорових однолітків. Високий рівень психологічної готовності встановлено у 20 % дітей із ДЙ та у 22 % – із достатнім йодним забезпеченням.

Тестування дітей першого класу з ДЙ показали, що на початку та у кінці навчального року сприйняття було на 46 % ($p < 0,05$), слухова вербальна пам'ять – на 30 % ($p < 0,05$) і на 41 % ($p < 0,05$), зорова пам'ять – на 52 % ($p < 0,05$) і на 30 % ($p < 0,05$) меншими, порівняно з аналогічними показниками в учнів, які забезпечені йодом. У середині навчального року статистичної відмінності цих величин у дітей, які забезпечені йодом та з його дефіцитом, не виявлено. У середині та в кінці навчального року стійкість уваги в учнів із ДЙ була відповідно на 23 % ($p < 0,05$) та на 31 % ($p < 0,05$) меншою, хоча на початку навчального року достовірної різниці показника у дослідній та контрольній групах встановлено не було. Легкість мислення на початку року була на 26 % ($p < 0,05$) менша у дітей з ДЙ, тоді як у середині та кінці навчального року достовірної різниці між даними цього показника у дітей із ДЙ та здорових однолітків встановлено не було.

У дітей другого класу на початку навчального року сприйняття на 37 % ($p < 0,05$) та легкість мислення на 27 % ($p < 0,05$) були гіршими у дітей із йододефіцитом, а у середині та кінці навчального року суттєвої різниці між цими показниками у контрольній та дослідній групах не виявлено. На початку та у середині навчального року середній показник стійкості уваги був меншим відповідно на 26 % ($p < 0,05$) та на 24 % ($p < 0,05$), слухової пам'яті відповідно на 23 % ($p < 0,05$) та на 22 % ($p < 0,05$), зорової пам'яті – на 29 % ($p < 0,05$) та на 17 % ($p < 0,05$) у дітей з ДЙ, а у кінці навчального року досліджувані показники достовірно не відрізнялися в учнів із ДЙ та у школярів із належним йодним забезпеченням.

Проаналізувавши показники розумового розвитку в учнів третього класу, ми виявили, що сприйняття у дітей із ДЙ було на 21 % ($p < 0,05$) нижчим в середині навчального року, а на початку та у кінці достовірної різниці щодо контролю не спостерігалось. Середні показники стійкості уваги, мислення на початку, в середині та кінці навчального року вірогідно не відрізнялися у дітей дослідної та контрольної груп. Щодо слухової вербальної пам'яті, то було виявлено відповідно на 18 % ($p < 0,05$) та на 15 % ($p < 0,05$) зменшення її об'єму в школярів із йододефіцитом на початку та у середині навчального року. На початку навчального року показник зорової пам'яті був на 26 % ($p < 0,05$) меншим у школярів з ДЙ, а у середині та в кінці навчального року достовірної розбіжності між показниками в учнів із ДЙ та школярів контрольної групи не виявлено.

В учнів четвертого класу із ДЙ встановлено, що сприйняття було на 30 % ($p < 0,05$), стійкість уваги – на 18 % ($p < 0,05$) меншими на початку навчального року, а у середині та кінці навчального року вірогідної різниці в показниках дослідної та контрольної груп не виявлено. Показники слухової та зорової пам'яті, мислення на початку, в середині та кінці навчального року в школярів із ДЙ та дітей з належним йодним забезпеченням не були достовірними. Отримані результати підтверджують дані про сповільнення розумового розвитку школярів початкової школи з ДЙ та узгоджуються із даними літератури [2, 3].

Аналізуючи успішність учнів 1–4 класів, ми встановили, що діти з ДЙ мали нижчу успішність, порівняно з учнями, які належним чином забезпечені йодом, що узгоджується з показниками інтелектуальних здібностей. Враховуючи, що успішність є інтегральним показником рівня соціальної адаптованості, можна стверджувати про його зниження у дітей з ДЙ (розрахунки взято з дисертаційної роботи).

ВИСНОВОК 1. Йододефіцитний стан легкого та середнього ступенів тяжкості виявлено у 39 % обстежених дітей молодшого шкільного віку, які проживають в йододефіцитному регіоні.

2. Неготових до системного навчання (з низьким рівнем інтелектуального розвитку) дітей із дефіцитом йоду виявлено у чотири рази більше порівняно із здоровими однолітками. Результати психофізіологічних показників свідчать, що школярі з дефіцитом йоду мають в середньому на 33 % ($p < 0,05$) нижчий рівень сприйняття, на 23 % ($p < 0,05$) – стійкості уваги, на 30 % ($p < 0,05$) – зорової пам'яті, на 29 % – слухової пам'яті, на 27 % ($p < 0,05$) – легкості мислення на початку, в середині та кінці навчального року, порівняно з учнями, які повною мірою забезпечені йодом, що відповідно обґрунтовує їх нижчу успішність.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барташнікова І. А. Як визначити рівень розумового розвитку дитини? / І. А. Барташнікова, О. О. Барташніков. – Тернопіль : Навчальна книга "Богдан", 1998. – С. 1–30.
2. Каминский А. В. Стандарты диагностики патологии щитовидной железы / А. В. Каминский // Украинская Медицинская Газета. – 2007. – № 4. – С. 8–10.
3. Воронич-Семченко Н. М. Кореляція тиреоїдного статусу з показниками ліпідного обміну та рівнем психофізіологічного розвитку дітей із латентним гіпотиреозом / Н. М. Воронич-Семченко // Фізіол. журн. – 2008. – Т. 54, № 3. – С. 57–64.

Отримано 20.02.15

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314-083:616.314.13

©Р. С. Аршинніков

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОДУ ПРОФЕСІЙНОЇ ГІГІЄНИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РІЗНИМИ ВИДАМИ ЗУБНИХ ВІДКЛАДЕНЬ ТА КАРІЄСРЕЗИСТЕНТНІСТЮ ЕМАЛІ ЗУБІВ

ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОДУ ПРОФЕСІЙНОЇ ГІГІЄНИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РІЗНИМИ ВИДАМИ ЗУБНИХ ВІДКЛАДЕНЬ ТА КАРІЄСРЕЗИСТЕНТНІСТЮ ЕМАЛІ ЗУБІВ – Проведено вивчення динаміки показників стану гігієни порожнини рота у 540 пацієнтів із різними видами зубних відкладень: 180 – з м'яким зубним нальотом, 180 – з мінералізованими зубними нашаруваннями, 180 – з нальотом курця. Визначення показників індивідуального ризику утворення зубного нальоту показало достовірні зміни показників гігієнічних індексів та їх порівняння між дослідною та порівнювальною групами виявило достовірну різницю значень, за винятком індексу Сільнес-Лое у пацієнтів із нальотом курця. Встановлена доцільність використання препаратів "MI PASTE PLUS", "Кальцемін Адванс" та "Імудон" у комплексі професійної гігієни порожнини рота з метою попередження каріозного ураження твердих тканин зубів та недостатність її здійснення лише за традиційним підходом.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ЗУБНЫХ ОТЛОЖЕНИЙ И КАРИЕСРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ЭМАЛИ ЗУБОВ – Проведено изучение динамики показателей состояния гигиены полости рта 540 пациентов с различными видами зубных отложений: 180 – с мягким зубным налетом, 180 – с минерализованными зубными наслоениями, 180 – с налетом курящего. Определение показателей индивидуального риска образования зубного налета показало достоверные изменения показателей гигиенических индексов и их сравнение между исследовательской и сравнительной группами обнаружило достоверную разницу значений, за исключением индекса Сильнес-Лоэ у пациентов с налетом курящего. Установлена целесообразность использования препаратов «MI PASTE PLUS», «Кальцемин Адванс» и «Имудон» в комплексе профессиональной гигиены полости рта с целью предупреждения кариозных поражений твердых тканей зубов и недостаточность ее осуществления только традиционным подходом.

THE EFFECTIVENESS OF THE PROFESSIONAL ORAL HYGIENE METHOD IN PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF DENTAL PLAQUE AND TOOTH ENAMEL CARIES RESISTENTION – The dynamics of oral health condition is studied in 540 patients with various types of dental plaque: 180 – with soft plaque, 180 – with mineralized dental layers, 180 – with smoker plaque. Definition of individual risk indicators of plaque formation showed significant changes in hygiene indexes performance. Their comparison between experimental and comparative group revealed a significant difference of values, with the exception of index-Silns Looe in patients with a touch smoker. The expediency of using drugs "MI PASTE PLUS", "Kalcemin Advance" and "Imudon" with professional oral hygiene to prevent caries lesions of dental hard tissues and lack of implementation only the traditional approach are established.

Ключові слова: професійна гігієна порожнини рота, зубні відкладення, гігієнічний стан.

Ключевые слова: профессиональная гигиена полости рта, зубные отложения, гигиеническое состояние.

Key words: professional oral hygiene, dental plaque, hygienic condition.

ВСТУП Професійна гігієна порожнини рота є важливим етапом профілактики і комплексного лікування захворювань пародонта і твердих тканин зубів [5]. На жаль, на сьогодні професійна гігієна не стала невід'ємною частиною санації порожнини рота і проводиться лише у 5–15 % випадків [6]. Актуальність дослідження зумовлена тим, що існуючі дані літератури з даної проблеми [4] не охоплюють всього кола питань, зокрема диференційного вибору методів видалення зубних відкладень залежно від їх характеру та сприятливості емалі до розвитку каріозного процесу.

Фактором, який визначає властивості біологічного середовища, є його гігієнічний стан [5]. Особливого значення набуває цей стан при наявності зубних нашарувань. У попередніх дослідженнях ми вивчали стан гігієни ротової порожнини в пацієнтів із різними видами зубних відкладень та їх порівняльну характеристику. Розроблений метод професійної гігієни ротової порожнини, який включає вибір способу видалення зубних відкладень залежно від їх характеру та сприятливості до карієсу зубів. Тому представляється актуальною оцінка динаміки показників гігієни ротової порожнини в процесі проведення професійної гігієни порожнини рота.

Метою дослідження є вивчення ефективності методу професійної гігієни порожнини рота у пацієнтів із різними видами зубних відкладень та карієсрезистентністю емалі зубів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проводили у 540 пацієнтів із різними видами зубних відкладень, яких поділили на 3 групи по 180 осіб: перша – пацієнти з м'яким зубним нальотом; друга – з мінералізованими зубними відкладеннями; третя – з нальотом курця. Усіх пацієнтів за рівнем кислотостійкості емалі зубів поділили на такі групи: з м'якими зубними нашаруваннями – 59 осіб із середнім рівнем, 121 – з низьким; з мінералізованими зубними відкладеннями – 87 осіб із високим рівнем, 93 – з середнім; з нальотом курця – 54 особи з високим рівнем, 126 – із середнім. Для вивчення стану гігієни порожнини рота у пацієнтів проводили визначення показників індивідуального ризику утворення зубного нальоту: індекс гігієни порожнини рота Гріна–Вермільйона, індекс Тureski, індекс зубного нальоту Сільнес-Лое, індекс ефективності гігієни (PHI), спрощений індекс зубного нальоту на апроксимальних поверхнях (API) [5].

Методику професійної гігієни порожнини рота проводили згідно з рекомендаціями Л. Ю. Орехової [4]. Вона включала в себе декілька заходів, які виконували послідовно: 1. Мотивації пацієнта до проведення професійної гігієни порожнини рота шляхом бесіди про шкідливість зубних відкладень, їх виявлення за допомогою препаратів із зафарбовувальними агентами (йод, еритрозин, фуксин, метиленовий синій, бісмарк

коричневий) й формування у пацієнта правильного розуміння важливості цього питання; 2. Навчання пацієнта правилам індивідуальної гігієни порожнини рота та проведення контролюваного чищення зубів; 3. Підготовка порожнини рота зрошенням слабким розчином антисептика (хлоргексидин 0,05 %, 100 мл, що активний проти граммпозитивних і грамнегативних аеробних і анаеробних мікроорганізмів, деяких вірусів, має фунгіцидну дію); 4. Видалення усіх типів зубних нашарувань (за допомогою ручних, звукового та ультразвукового інструментів) з подальшим шліфуванням та поліруванням поверхонь зубів; 5. Покриття поверхонь зубів фторвмісним препаратом "Белгель F".

При виборі методу видалення зубних відкладень враховували рекомендації авторів (Попруженко, 2009; Москальов, 2007) та результати проведених нами морфологічних досліджень (Кулигіна, Аршинніков, 2014).

При високому рівні карієсрезистентності емалі зубів у пацієнтів з над'ясенними мінералізованими зубними відкладеннями використовували ультразвуковий метод скейлінга, при середньому – ручний. З метою видалення м'якого зубного нальоту в пацієнтів із середнім та низьким ступенями карієсрезистентності емалі зубів застосували найбільш раціональний повітряно-абразивний метод. Даний метод також використовували при нальоті курця як з високим, так і середнім ступенем резистентності до каріозного процесу.

Після проведення професійної гігієни порожнини рота кожну групу пацієнтів із різними зубними нашаруваннями та рівнем кислотостійкості поділили на дві: основну та порівняльну. В основній групі пацієнтів застосовували лікувально-профілактичні заходи, розроблені нами, які полягали в наступному:

А. Для пацієнтів із низьким рівнем кислотостійкості:

1. Зняття анатомічних альгінатних відбитків.
2. Відливання гіпсових моделей.

3. Виготовлення індивідуальних кап із фестончастими краями з етилвінілацетатного матеріалу товщиною 1 мм на вакуумформері.

4. Заповнення кап на 1/3 препаратом "MI PASTE PLUS" GC.

5. Надання рекомендацій пацієнту, що полягали в одяганні кап, заповнених препаратом на ніч після чистки зубів протягом 10 днів.

6. Призначення препарату "Кальцемін Адванс" по 1 таблетці двічі на день протягом місяця.

7. Призначення препарату "Імудон" по 6 таблеток на добу протягом 20 днів.

Б. Для пацієнтів із середнім рівнем кислотостійкості:

1. Після індивідуальної гігієни порожнини рота двічі на день за допомогою ватної кульки на поверхню зубів наносять "MI PASTE PLUS" GC.

2. Через 1–3 хв залишки змивають водою; після застосування крему упродовж 30 хв не слід вживати їжу і напої.

3. Призначення препарату "Кальцемін" по 1 таблетці двічі на день протягом місяця.

Хворим групи порівняння, згідно з протоколами щодо надання стоматологічної допомоги, застосовували ремінералізуючий засіб, як останній етап професійної гігієни порожнини рота. Було обрано препарат "Белгель F" (Владмива), який після ізоляції зубів ватними валиками наносили на поверхні зубів, підсушували повітрям пустера протягом 1–2 хв та рекомендували пацієнту не споживати твердої їжі та не чистити зуби протягом 12 год. Ефективність використання професійної гігієни порожнини рота та лікувально-профілактичних заходів в основній та порівняльній групах проводили через 1 місяць.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою критерію Стьюдента, при цьому достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Зміни показників гігієни порожнини рота у пацієнтів із м'якими зубними відкладеннями представлено в таблиці 1. З даних таблиці видно, що при первинному зверненні гігієнічні індекси у хворих ос-

Таблиця 1. Динаміка стану гігієни порожнини рота у пацієнтів із м'якими зубними відкладеннями

Показник дослідження	Основна група (n=90)		Порівняльна група (n=90)	
	до проведення ПГПР	після проведення ПГПР	до проведення ПГПР	після проведення ПГПР
Індекс Гріна–Вермільйона, бали	2,104±0,064	0,703±0,026	2,158±0,056	1,861±0,066
p	p>0,05	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001		p ₁ <0,001
Індекс Тюрескі, бали	3,008±0,077	0,81±0,069	3,215±0,075	2,998±0,076
p	p>0,05	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001		p ₁ <0,05
Індекс Сільнес-Лое, бали	2,052±0,036	0,507±0,043	1,997±0,037	1,82±0,042
p	p>0,05	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001		p ₁ <0,01
Індекс РНР, бали	2,687±0,057	0,736±0,022	2,829±0,051	2,688±0,047
p	p>0,05	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001		p ₁ <0,05
Індекс API, %	43,178±1,334	28,689±1,051	41,356±0,812	38,944±0,789
p	p>0,05	p ₁ 0,001 p ₂ <0,001		p ₁ <0,05

Примітки: 1) ПГПР – професійна гігієна порожнини рота;

2) p – достовірність різниці показників між основною та порівняльною групами до проведення професійної гігієни порожнини рота;

3) p₁ – достовірність різниці показників між основною та порівняльною групами до та після проведення професійної гігієни порожнини рота;

4) p₂ – достовірність різниці показників між основною та порівняльною групами після проведення професійної гігієни порожнини рота.

новної та порівнювальної груп були ідентичні та різниця їх значень не мала ступеня достовірності, допустимого у медичних дослідженнях ($p > 0,05$). Разом з тим, після проведення комплексного методу професійної гігієни порожнини рота у хворих основної групи спостереження істотно покращення усіх показників стану гігієни порожнини рота. Так, за показниками сумарного індексу OHI-S стан гігієни порожнини рота оцінено як задовільний. При цьому, його середньостатистичне значення зменшилось утричі (з $(2,104 \pm 0,064)$ до $(0,707 \pm 0,026)$ бала, при $p_1 < 0,001$). З вірогідністю 99,9 % можна констатувати майже повну відсутність зубного нальоту в пришийковій ділянці зубів після проведення комплексної професійної гігієни порожнини рота: індекс Турескі склав $(0,81 \pm 0,069)$ бала (проти $(3,008 \pm 0,077)$ бала до лікування), індекс Сільнес-Лое відповідно $(0,507 \pm 0,043)$ бала (проти $(2,052 \pm 0,036)$ бала). Суттєвого покращення набула якість очищення поверхні зубів (у 3,6 рази, $p_1 < 0,001$) і апроксимальних поверхонь (в 4 рази, $p_1 < 0,001$), що вказувало на достатній рівень виконання пацієнтами індивідуальних гігієнічних заходів.

Між тим, при застосуванні традиційних підходів до проведення професійної гігієни порожнини рота середньостатистичні значення показників гігієни ротової порожнини, хоча і мали достовірну різницю відносно таких до її здійснення (95–99,9 %), залишаючись на високому рівні й з імовірністю 99,9 % відрізнялись від основної групи. Так, показник індекса Гріна–Вермільйона зменшився лише на 13,8 %, індекс Турескі – на 6,7 %, Сільнес-Лое – на 8,9 %, РНР – на 5 %, API – на 5,8 %, що відповідало незадовільному рівню гігієни порожнини рота.

Дослідження стану гігієни ротової порожнини у пацієнтів із мінералізованими зубними відкладеннями після проведення професійної гігієни порожнини рота (табл. 2) виявила достовірні зміни з високим ступенем достовірності різниці показників відносно початкових як в основній, так і в порівняльній групі

($p_1 < 0,001$). Проте динаміка гігієнічних індексів в основній групі пацієнтів свідчила про задовільний стан за показником OHI-S $(0,807 \pm 0,116)$ бала і РНР $(0,821 \pm 0,062)$ бала) наявність лише поодинокі пляшки у пришийковій ділянці, які візуально не визначаються за індексом Турескі й Сільнес-Лое (відповідно $(0,65 \pm 0,078)$ і $(0,411 \pm 0,036)$ бала) та достатній рівень виконання хворим індивідуальних гігієнічних стоматологічних заходів. На відміну від основної групи, у пацієнтів порівнювальної групи, незважаючи на позитивні зміни (покращення від 1,4 до 1,8 рази при $p_1 < 0,001$), середньостатистичні значення показників залишались на рівні незадовільної гігієни порожнини рота, що підкреслювало невисоку ефективність традиційного підходу до проведення професійної гігієни порожнини рота.

Підтвердженням високої ефективності запропонованої комплексної професійної гігієни порожнини рота була позитивна динаміка результатів визначення гігієнічних індексів у пацієнтів з нальотом курця (табл. 3). Оцінюючи результати обчислення індексів гігієни ротової порожнини, варто відмітити високу ефективність у пацієнтів дослідної групи та низьку в таких групі порівняння. При цьому, значну різницю виявили при підрахунку балів індексу Гріна–Вермільйона $(1,76 \pm 0,064)$ бала до проведення професійної гігієни порожнини рота; $(0,607 \pm 0,062)$ бала – після такої), індекс Турескі (відповідно $(2,377 \pm 0,074)$ і $(0,329 \pm 0,073)$ бала), індекс Сільнес-Лое $(1,247 \pm 0,042)$ і $(0,961 \pm 0,047)$ бала), індекс РНР $(1,498 \pm 0,047)$ і $(0,65 \pm 0,045)$ бала) та індексу API $(51,022 \pm 0,972)$ і $(31,208 \pm 1,024)$ %) зі ступенем вірогідності 99,9 %. Водночас, результати визначення гігієнічних індексів у пацієнтів порівнювальної групи не досягли рівня основної групи та були достовірно гіршими з імовірністю значень 95–99,9 %. Лише при визначенні індексу Сільнес-Лое на кінчику зонда виявили незначну кількість зубного нальоту, який візуально на зубах не визначався.

Таблиця 2. Динаміка стану гігієни порожнини рота у пацієнтів із мінералізованими зубними відкладеннями

Показник дослідження	Основна група (n=90)		Порівняльна група (n=90)	
	до проведення ПГПР	після проведення ПГПР	до проведення ПГПР	після проведення ПГПР
Індекс Гріна–Вермільйона, бали	$3,81 \pm 0,106$	$0,807 \pm 0,116$	$3,398 \pm 0,12$	$1,904 \pm 0,117$
p	$p < 0,05$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$		$p_1 < 0,001$
Індекс Турескі, бали	$4,303 \pm 0,072$	$0,615 \pm 0,078$	$4,163 \pm 0,082$	$2,268 \pm 0,079$
p	$p > 0,05$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$		$p_1 < 0,001$
Індекс Сільнес-Лое, бали	$2,442 \pm 0,034$	$0,411 \pm 0,036$	$2,335 \pm 0,039$	$1,69 \pm 0,037$
p	$p > 0,05$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$		$p_1 < 0,001$
Індекс РНР, бали	$2,887 \pm 0,06$	$0,821 \pm 0,062$	$2,716 \pm 0,061$	$1,648 \pm 0,063$
p	$p > 0,05$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$		$p_1 < 0,001$
Індекс API, %	$70,582 \pm 1,294$	$29,286 \pm 1,29$	$70,157 \pm 1,343$	$40,346 \pm 1,285$
p	$p > 0,05$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$		$p_1 < 0,001$

Примітки: 1) ПГПР – професійна гігієна порожнини рота;

2) p – достовірність різниці показників між основною та порівняльною групами до проведення професійної гігієни порожнини рота;

3) p_1 – достовірність різниці показників між основною та порівняльною групами до та після проведення професійної гігієни порожнини рота;

4) p_2 – достовірність різниці показників між основною та порівняльною групами після проведення професійної гігієни порожнини рота.

Таблиця 3. Динаміка стану гігієни порожнини рота у пацієнтів із нальотом курця

Показники дослідження	Основна група (n=90)		Порівняльна група (n=90)	
	до проведення ПГПР	після проведення ПГПР	до проведення ПГПР	після проведення ПГПР
Індекс Гріна-Вермільйона, бали	1,76±0,064	0,607±0,062	1,541±0,061	1,335±0,062
p	p<0,05	p ₁ <0,001 p ₂ >0,001		p ₁ <0,05
Індекс Тюрескі, бали	2,377±0,074	0,329±0,073	2,383 ± 0,072	1,635 ± 0,07
p	p>0,05	p ₁ <0,001 p ₂ >0,05		p ₁ <0,001
Індекс Сільнес-Лое, бали	1,247±0,042	0,961±0,047	1,19 ± 0,05	0,988±0,045
p	p>0,05	p ₁ <0,001 p ₂ >0,05		p ₁ <0,001
Індекс РНР, бали	1,498±0,047	0,65±0,045	1,34±0,05	1,23±0,048
p	p<0,05	p ₁ <0,001 p ₂ >0,001		p ₁ >0,05
Індекс API, %	51,022±0,972	31,208±1,024	48,333±1,157	34,726±1,206
p	p>0,05	p ₁ <0,001 p ₂ <0,05		p ₁ <0,001

Примітки: 1) ПГПР – професійна гігієна порожнини рота;

2) p – достовірність різниці показників між основною та порівняльною групами до проведення професійної гігієни порожнини рота;

3) p₁ – достовірність різниці показників між основною та порівняльною групами до та після проведення професійної гігієни порожнини рота;

4) p₂ – достовірність різниці показників між основною та порівняльною групами після проведення професійної гігієни порожнини рота.

ВИСНОВКИ Дослідження показників гігієни ротової порожнини, проведені нами, виявили добрий та задовільний стан у пацієнтів основної групи та незадовільний у групі порівняння. Статистична обробка отриманих результатів гігієнічних індексів та їх порівняння між дослідною та порівнювальною групами виявила достовірну різницю значень, за винятком індексу Сільнес-Лое у пацієнтів із нальотом курця. Це вказувало на доцільність використання препаратів "MI PASTE PLUS", "Кальмецін Адванс" та "Імудон" у комплексі професійної гігієни порожнини рота з метою попередження каріозного ураження твердих тканин зубів та недостатність її здійснення лише за традиційним підходом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Грудянов А. И. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, В. В. Овчинникова. – М. : МИА, 2007. – 80 с.

2. Михальченко В. Ф. Диагностика и дифференциальная диагностика кариеса зубов и его осложнений : учебное пособие / В. Ф. Михальченко. – М. : АОр "НПП" "Джангар", 2006. – 104 с.

3. Николаев А. И. Практическая терапевтическая стоматология : учебное пособие / А. И. Николаев, Л. М. Цепов. – 8-е изд., перераб. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 960 с.

4. Основы профессиональной гигиены полости рта : методические рекомендации / [Л. Ю. Орехова, Е. Д. Кучумова, Я. В. Стюф, А. В. Киселев]. – СПб. : Изд-во "Поли Медиа Пресс", 2004. – 56 с.

5. Терапевтическая стоматология : в 4 ч. Заболевания пародонта : учебник / М. Ф. Данилевский. – К. : Медицина, 2008. – Ч. 3. – 614 с.

6. Улитовский С. Б. Гигиена полости рта в пародонтологии / С. Б. Улитовский. – М. : Медицинская книга, 2006. – 268 с.

7. Цепов Л. М. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, Е. А. Михеева. – 3-е изд., испр. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.

Отримано 18.02.15

УДК 616.314.17-008.1-06:616.24-002.5]-08-059-036.8-07

©А. П. Скалат

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ВІДДАЛЕНІ КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА У ХВОРИХ НА ТЛІ СПЕЦИФІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

ВІДДАЛЕНІ КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА У ХВОРИХ НА ТЛІ СПЕЦИФІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ДИХАННЯ – Віддалені результати комплексного лікування та профілактики захворювань пародонта у хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) легень свідчать про високу ефективність застосування місцевої комбінації ліків у поєднанні із загальним впливом специфічної АМБТ на організм. Таким чином, результати клінічних, лабораторних досліджень вказують на особливості розвитку та перебігу патологічного процесу в тканинах пародонта у хворих на ВДТБ легень. Опрацьована та запропонована схема комплексу заходів місцевої дії і препаратів, які впливають на різні ланки хвороби. Терапевтична ефективність запропонованого лікування підтверджена результатами клініко-лабораторних досліджень у найближчі та віддалені терміни.

ОТДАЛЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ – Отдаленные результаты комплексного лечения и профилактики заболеваний пародонта у больных с впервые диагностированным туберкулезом (ВДТБ) легких свидетельствуют о высокой эффективности применения местной комбинации лекарств с общим влиянием специфической АМБТ на организм. Результаты клинических, лабораторных исследований указывают на особенности развития и течения патологического процесса в тканях пародонта у больных с ВДТБ легких. Терапевтическая эффективность разработанных схем комплекса мероприятий местного действия и препаратов, влияющих на различные звенья болезни, подтверждена результатами клиничко-лабораторных исследований в ближайшие и отдаленные сроки.

REMOTE CLINICAL RESULTS OF TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASE IN PATIENTS WITH SPECIFIC BACKGROUND OF RESPIRATORY – The long-term results of complex treatment and prevention of periodontal diseases in patients primarily diagnosed with tuberculosis of the lungs show high effectiveness when using local treatment combination in combination with the overall impact of specific antimycobacterial therapy on the organism. Thus, the results of clinical and laboratory studies show the peculiarities of development and clinical course of pathologic processes in periodontal tissues in patients primarily diagnosed with tuberculosis of the lungs. The scheme of measures of local action and medicines which affect the different components of disease has been elaborated and proposed. Therapeutic effectiveness of the proposed treatment is proven by the results of clinical and laboratory studies in the short and long terms.

Ключові слова: захворювання пародонта, ВДТБ легень, комплексне лікування та профілактика, комбінація ліків місцевої дії.

Ключевые слова: заболевания пародонта, ВДТБ легких, комплексное лечение и профилактика, комбинация лекарств местного действия.

Key words: periodontal disease, primarily diagnosed tuberculosis of the lungs, complex treatment and prevention, combination of medicines of local action.

ВСТУП Численні дослідження [1–3] вказують на те, що у пацієнтів із різними загальносоматичними захворюваннями запальні та деструктивні процеси в пародонті мають неоднаковий перебіг і залежать в

основному від особливостей загального пошкоджувального чинника, що значно ускладнює терапію таких пацієнтів. Лише строго індивідуальний підхід до таких пацієнтів, розпрацювання схем патогенетично направленої лікування, сприятиме стабілізації дистрофічно-запальних процесів, зберігаючи будову та функції пародонта.

Вивчаючи стан пародонта у хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) легень, встановлено достеменно вищу поширеність ураження зубоутримувальних структур, при чому значне ураження у молодших вікових групах; об'єктивно гірший стан гігієни порожнини рота; попри особливості диференційної діагностики пародонтального статусу встановлено клінічні симптоми хронічного катарального гінгівіту практично у всьому контингенту із ВДТБ легень та ознаки деструктивного ураження пародонта у понад половині обстежених; об'єктивізація параклінічними індексними оцінками дозволила достеменно підтвердити генералізований та більш агресивний характер перебігу пародонтиту в осіб із ВДТБ легень.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Результати проведених нами клінічних, лабораторних і функціональних досліджень дозволили опрацювати та науково обґрунтувати специфічну індивідуально орієнтовану систему комплексного лікування та профілактики захворювань пародонта, спрямовану на відновлення нормобіозу в ясенній еколізі, а відтак – терапевтичну корекцію перебігу запально-деструктивних процесів зубоутримувальних тканин. Для місцевого застосування використовували розпрацьовану нами комбінацію медикаментів у формі гелю (патент на корисну модель № 84785) [6]. Системно, окрім специфічної хіміотерапії, згідно з DOTS-стратегією, призначали гель "Алое вера" [4], вітамінотерапію, вітаміни групи В, препарати Са (відповідно до схем) за консультацією лікаря-фтизіатра. Для антисептичного супроводу заходів професійної гігієни рекомендовано озонотерапію як потужний, однак безпечний засіб антибактеріального впливу, позбавлений алергізуючих ефектів [5].

Комплексне лікування катарального гінгівіту та ГП в умовах фтизіатричного стаціонару було проведено хворим на ВДТБ легень віком 20–54 роки. Залежно від лікувальної схеми було сформовано дві групи – основну (90 осіб) і контрольну (40 осіб), котрих зіставили за клінічною формою основного захворювання, станом тканин пародонта, а також віком та статтю. Лікування основної групи проводили за опрацьованими нами схемами з використанням комбінації медикаментів у формі гелю.

У групі контролю для місцевої терапії використовували загальноновживані засоби і пародонтальні пов'язки. Лікування хворих на ГП було комплексним, проводилось згідно з протоколами надання медичної допомоги за спеціальністю "Терапевтична стоматологія" [7] із врахуванням етапів хіміотерапії.

Загальне лікування основного захворювання – ВДТБ легень – проводив лікар-фтизіатр в умовах фтизіатричного стаціонару і складалося зі спеціальної хіміотерапії антимікобактеріальними препаратами відповідно до DOTS-стратегії та загальноукріплювального лікування [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Безпосередні результати лікування пацієнтів із захворюваннями пародонта на тлі ВДТБ легень з використанням в основній групі розпрацьованої нами схеми показали, що рекомендований комплекс дозволяв ліквідувати прояви запалення та досягти стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті у більш короткі терміни лікування. У найближчі терміни спостережень відмічалась більш рання та виражена нормалізація клінічних та функціональних показників, котрі характеризують запальні та запально-дистрофічні процеси в пародонті. Загалом після закінчення курсу лікування безпосередній позитивний клінічний ефект лікування ГП відмічено у 77 пацієнтів (96,25 %) основної та в 27 осіб (84,37 %) контрольної груп пацієнтів хворих на ВДТБ легень.

Через 4–6 місяців після лікування специфічною хіміотерапією, а також після проведених систематичних локальних заходів за опрацьованою нами схемою, включно із дотриманням гігієни порожнини рота, у повторно обстежених основної групи констатували досягнення стійкої ремісії. Клінічно ясна були блідо-рожевими, щільно прилягали до зубів, кровоточивість та назубні мінералізовані відкладання були відсутні. При рентгенологічному дослідженні в кістковій тканині альвеолярних відростків щелеп могли визначитися явища незначного зниження висоти кісткової опори, однак загалом спостерігалось ущільнення рентгенологічної тіні, тобто стабілізація кісткових структур.

Пацієнтів із загостренням дистрофічно-запального процесу в пародонті та при погіршенні даних, наявності ознак прогресування резорбції кісткової тканини кваліфікували до статусу “прогресуванням” захворювання.

За даними віддалених результатів комплексного лікування хворих на ГП, встановлено тенденцію до тривалої клініко-рентгенологічної стабілізації у хворих основної групи, котрим в комплексній терапії застосовували розпрацьовану нами схему лікування. У всіх осіб основної групи, котрим до лікування було встановлено діагноз хронічного катарального гінгівіту – стан тканин пародонта відповідав терміну “ремісія”, в осіб з ГП початкового–I ступеня у 34 осіб (85 %) констатували стан пародонта, що відповідав клінічному критерію “ремісія”, стан “без змін” у 6 осіб (15 %). Натомість у контрольній групі з ГП початковим–I ступенем стан “без змін” зафіксовано у 13,3 % осіб, в 53,4 % пацієнтів контрольної групи відмічено стан “ремісія”. У 33,35 % обстежених контрольної групи виявлено прогресування патологічного процесу.

Пацієнти відмічали відсутність неприємних суб'єктивних відчуттів у порожнині рота, болючості та кровоточивості ясен, відчуття тяжкості та свербежу в яснах. У хворих з початковим–I ступенем ГП виділень з пародонтальних кишень не відмічено. За об'єктив-

ними оцінками індексу Федорова–Володкіної встановлено динаміку стабільного покращення: з $2,28 \pm 0,06$ до лікування, $1,03 \pm 0,19$ безпосередньо після лікування та $1,06 \pm 0,04$ через 4–6 місяців.

Показники індексу РМА також знижувалися, що об'єктивізувало контроль запалення ясен: після лікування він становив у середньому ($10,18 \pm 1,09$) %, а через 6 місяців – ($12,53 \pm 1,74$) %, хоча перед лікуванням сягав ($61,29 \pm 2,76$) %.

Рентгенологічно відмічалось зменшення явищ остеопору, рівномірність періодонтальної щілини, збереження висоти кістки міжальвеолярних перетинків, що дозволяло виключити можливість подальшої резорбції. Загострення процесу за цей період хворі не відмічали.

У хворих із II–III ступенями ГП спостерігали ремісію у 80,68 % осіб основної групи при відсутності у групі контролю. Глибина пародонтальних кишень була на рівні, отриманому після лікування. Виділення з них відмічено у 3 (25 %) хворих лише контрольної групи, та вони були у незначній кількості й мали серозний характер. Рентгенологічно відмічалися ознаки стабілізації патологічного процесу.

У хворих основної і контрольної груп значно покращувались показники швидкості утворення вакуум-гематоми, що засвідчувало закономірне підвищення стійкості капілярів після ліквідації запалення.

Через 8–12 місяців у основній групі констатовано у всіх осіб із гінгівітом та у 53 (74,6 %) хворих з ГП забезпечення стану “ремісія”; стан “без змін” був у 14 (19,7 %) осіб, однак у 4 осіб (5,63 %) спостерігали прогресування захворювання, яке можна пояснити ускладненням основного соматичного захворювання. У ці ж терміни спостереження в групі контролю “ремісію” не спостерігали та стан “без змін” встановлено у 29,41 % хворих, у 24 (70,59 %) осіб відмічено прогресування процесу.

Пацієнти стаціонару, котрі отримували пародонтологічну допомогу за опрацьованими схемами із застосуванням запропонованої комбінації медикаментів для місцевої фармакотерапії та профілактики, також і підтримувальної терапії, рекомендованих системних призначень, через рік спостереження демонстрували достеменно стабільніший пародонтальний статус при низькому відсотку прогресування. Позитивні клінічні результати розробленого методу лікування знаходили доказове мікробіологічне та імунологічне підтвердження.

ВИСНОВОК Застосування комплексного лікування, запропонованого нами, приводило до стійкого клінічного ефекту, динаміка гемоциркуляторних проб та характеристика пародонтального статусу в групах спостереження у безпосередні та віддалені терміни підтверджувала сприятливі клінічні дані стабілізації патологічного процесу в тканинах пародонта, вищу ефективність запропонованого лікування із використанням нашої комбінації медикаментів порівняно із загальноприйнятими лікуваннями. Наші спостереження вказували на доцільність організації та впровадження систематичного спостереження за станом тканин пародонта хворих на ВДТБ легень і своєчасного проведення необхідних лікувальних і профілактичних заходів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вольф Г. Ф. Пародонтология : руководство / Г. Ф. Вольф, Э. М. Ратейцхак, К. Ратейцхак. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 548 с.
2. Воспалительные заболевания ротовой полости у больных хроническими инфекционными болезнями – состояние проблемы на современном этапе / Л. А. Соболева, О. Г. Хламова, А. А. Шульдяков, К. Х. Рамазанова // Фундаментальные исследования. – 2012.– № 5. – С. 351–354.
3. Генерализованый пародонтит / Т. Д. Заболотний, А. В. Борисенко, А. В. Марков, І. В. Шилівський. – Львів : Гал-Дент, 2011. – 239 с.
4. Застосування адаптогена рослинного походження алое вера гель в попередженні туберкульозу у підлітків / І. Г. Ільницький, О. П. Костик, Л. І. Ільницька [та ін.] // Практична медицина. – 2008. – № 4, Т. 14. – С. 60–64.
5. Безрукова И. В. Озонотерапия в пародонтологической практике / И. В. Безрукова, Н. Б. Петрухина. – М. : Медицинское информационное агентство, 2008. – 88 с.
6. Патент 84785, А61К 6/00, А61Р 37/00. Засіб для місцевого лікування та профілактики захворювань пародонта хворих на вперше діагностований туберкульоз легень у формі гелю / А. П. Скалат, Р. М. Федін, Т. Д. Заболотний. – № u 2013 07621; заявл. 17.06.2013; опубл. 25.10.2013, Бюл. № 20.
7. Стандарти лікування. МОЗ України. URL http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041123_566.html
8. World Health Organization: Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis. – Geneva : WHO, 2006. – 215 p.

Отримано 26.02.15

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 617-001.3/6-06:616.36-08

©М. М. Корда, О. О. Кулянда, В. Ю. Габрусев¹

**ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”
Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка¹**

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ КОРЕКЦІЇ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПОЛІТРАВМІ

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ КОРЕКЦІЇ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПОЛІТРАВМІ – Метою статті стало оцінити ефективність запропонованої комплексної корекції ураження печінки при експериментальній політравмі у щурів за допомогою прогностичного коефіцієнта К із врахуванням зміни основних маркерів ураження печінки, а саме: АлАТ, АсАТ та лужної фосфатази. Показано, що запропонована математична модель дає можливість оцінити ефективність методу медикаментозної корекції у певний період травматичної хвороби.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЛИТРАВМЕ – Целью статьи стало оценить эффективность предложенной комплексной коррекции поражения печени при экспериментальной политравме у крыс с помощью прогностического коэффициента К с учетом изменения основных маркеров поражения печени, а именно: АлАТ, АсАТ и щелочной фосфатазы. Показано, что предложенная математическая модель дает возможность оценить эффективность метода медикаментозной коррекции в определенный период травматической болезни.

EVALUATION OF COMPREHENSIVE LIVER CORRECTION DAMAGE IN EXPERIMENTAL MULTIPLE TRAUMA – Purpose of the article was to evaluate the effectiveness of the proposed integrated correction of liver injury in experimental multiple trauma in rats using a predictive factor K, taking into account changes in key markers of liver damage, such as ALT, AST and alkaline phosphatase. It is shown that the mathematical model makes it possible to assess the effectiveness of the drug correction in a period of traumatic disease.

Ключові слова: політравма, печінка, АлАТ, АсАТ, ЛФ, корекція.

Ключевые слова: политравма, печень, АлАТ, АсАТ, ЩФ, коррекция.

Key words: polytrauma, liver, ALT, AST, alkaline phosphatase.

ВСТУП Результати лікування постраждалих свідчать, що політравма відрізняється тяжкістю клінічного перебігу і високою летальністю [9, 3, 5, 13]. Зокрема, у печінці при критичному стані виникають ознаки жирової дистрофії, порушення білкового обміну [10, 12]. При цьому, пригнічення функціонування

системи детоксикації організму швидко призводить до виражених порушень процесів дезамінування, зниження активності та вмісту основних компонентів монооксигеназної системи гепатоцитів [1]. Встановлено виражене зниження активності анілінгідроксилази й амідопірин-М-метиلاзи, а також вмісту в печінці мікросомальних білків, у тому числі цитохромів Р-450 і В5, що свідчить про формування так званого цитолітичного синдрому і розвитку “traumatic hepatitis” [11].

Гіперферментемію в умовах травматичного пошкодження прийнято розцінювати як неспецифічну реакцію організму на вплив зовнішнього фактора надлишкової інтенсивності з порушенням проникності біомембран та ішемізації клітин. Підвищення рівня АлАТ, АсАТ, гаммаглутамілтранспептидази спостерігається на тлі збільшення вмісту загального білірубину, сечовини, креатиніну, ліпідів [8]. У міру залучення в процес паренхіми печінки відзначається зниження активності аденозиндезамінази [7] і лужної фосфатази [4], що може свідчити про розвиток гострої печінкової недостатності.

Метою роботи було оцінити ефективність запропонованої комплексної корекції ураження печінки при експериментальній політравмі у щурів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ З метою реалізації поставлених завдань проведено досліди на 170 білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях, яких утримували на стандартному раціоні віварію ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”. Умови утримання тварин відповідали правилам, які рекомендовані Європейською конвенцією із захисту хребетних тварин, що використовуються для наукових цілей (Страсбург, 1986).

Експериментальних тварин з вихідною масою 170–180 г рандомізували методом випадкової вибірки. Усіх піддослідних тварин поділили на групи, які наведені у таблиці 1.

Досліди проводили відповідно до положень Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [2], Європейської конвенції про

Таблиця 1. Поділ експериментальних тварин на групи за засобами корекції, які застосовували

Умова досліду	Група тварин	Біохімічні та гістологічні дослідження (кількість тварин)
Засіб для корекції	Контроль	10
	Травмовані тварини з політравмою без корекції (1 група)	32
	Корекція пентоксифіліном (2 група)	32
	Корекція 1400 W (3 група)	32
	Корекція ліпофлавоном (4 група)	32
	Корекція комплексом (5 група)	32
Усього		170

захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та вимог комісії з біоетики ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України" (протокол № 15 від 8.01.2013 р.).

У першій групі було відтворено модель політравми. Під тіопентало-натрієвим знеболюванням (40 мг на кілограм маси) в асептичних умовах у тварин викликали кровотечу зі стегової вени (близько 20 % об'єму циркулюючої крові), 1 мл якої вводили у паранефральну клітковину для відтворення ендогенної інтоксикації. Далі щипцями Люера ламали ліву стегонову кістку.

Декапітацію тварин проводили під тіопенталовим наркозом через 24 год після останнього введення засобів корекції. Для дослідження використовували плазму крові, сироватку крові, гомогенат печінки та тканину печінки для гістологічного дослідження.

Коригуючі чинники вводили внутрішньочеревно один раз на добу щоденно протягом семи днів відповідно до моделі ураження та її корекції.

Селективний інгібітор iNOS – N-(3-(амінометил)-бензил)ацетамідин (1400 W) ("Sigma", USA) вводили одноразово у дозі 1,5 мг/кг. Пентоксифілін вводили одноразово у вигляді 2 % водного розчину в дозі 25 мг/кг. Ліпофлавіон вводили щоденно в дозі 25 мг/кг маси тварини.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Введення тваринам комплексу препаратів вже на першу добу призвело 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 у 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 % відповідно (табл. 2).

Також слід відмітити, що на першу і на третю доби експерименту ми не виявили достовірної різниці між показниками активності цитозольних ферментів залежно від методу медикаментозної корекції. Лише у другій групі тварин, де проводилась корекція пентоксифіліном, на першу добу активність АлАТ була достовірно нижчою за відповідний показник п'ятої групи, де була застосована комплексна корекція.

Проте на сьому добу ми отримали іншу динаміку. Після комплексної корекції активність АлАТ і АсАТ була достовірно нижчою за відповідні показники у другій, третій та четвертій групах спостережень.

Таким чином, можна зробити висновок, що вибраний комплекс препаратів має триваліший терапевтичний ефект, ніж монотерапія з максимумом ефективності на сьому добу експерименту.

Про стан мембранних структур гепатоцитів після комплексної медикаментозної корекції свідчать результати досліджень органоспецифічного ферменту – лужної фосфатази в гомогенаті печінки.

Результати, наведені в таблиці 3, вказують на те, що активність органоспецифічного ферменту – лужної фосфатази в гомогенаті печінки 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 від 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 в гомогенаті печінки була на 39,79 % нижчою за відповідний показник групи травмованих тварин без медикаментозної корекції.

Таблиця 2. Активність АлАТ і АсАТ в крові щурів у різних групах спостережень (M±m; n=10)

Показник	Група тварин					
	контроль	1 група	2 група	3 група	4 група	5 група
1 доба						
АлАТ, ммоль/(л·год)	0,30±0,10	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/(л·год)	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**
3 доба						
Група тварин						
Показник	Контроль	1 група	2 група	3 група	4 група	5 група
АлАТ, ммоль/(л·год)	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<0,02**	0,42±0,03 p<0,001**
АсАТ, ммоль/(л·год)	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**
7 доба						
Група тварин						
Показник	Контроль	1 група	2 група	3 група	4 група	5 група
АлАТ, ммоль/(л·год)	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/(л·год)	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 1 групи;

3) # – достовірні відмінності порівняно з 5 групою.

Таблиця 3. Динаміка вмісту лужної фосфатази в печінці щурів у різних групах спостережень (M±m; n=10)

Показник	Група тварин, перша доба					
	контроль	1 група	2 група	3 група	4 група	5 група
ЛФ, нмоль/(кг·с)	0,91±0,04	1,64±0,06 p<0,001*	1,29±0,03 p<0,001**	1,01±0,03 p>0,05**	1,44±0,03 p<0,05**#	1,09±0,14 p<0,001**
Третя доба						
ЛФ, нмоль/(кг·с)	контроль	1 група	2 група	3 група	4 група	5 група
	0,91±0,04	1,79±0,03 p<0,001*	1,33±0,02 p<0,001**	1,29±0,03 p<0,01**	1,42±0,03 p<0,01**	1,17±0,15 p<0,001**
Сьома доба						
ЛФ, нмоль/(кг·с)	контроль	1 група	2 група	3 група	4 група	5 група
	0,91±0,04	1,82±0,04 p<0,001*	1,3±0,03 p<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 1 групи;

3) # – достовірні відмінності порівняно з 5 групою.

Проте ми не виявили достовірної різниці між цим показником у групах тварин, де проводилась корекція одним препаратом у період від першої до третьої доби. Тільки при застосуванні ліпофлаону активність ЛФ була достовірно вищою на першу добу порівняно з комплексною корекцією.

На сьому добу експерименту наші дані показали достовірне зниження активності ЛФ після корекції комплексом препаратів порівняно з монотерапією.

Ми запропонували методику оцінки ефективності комплексної корекції за допомогою спеціального прогностичного коефіцієнта. За основу було взято методику прогнозування перебігу травматичної хвороби [6]. Ми пропонуємо увести спеціальний прогностичний коефіцієнт К, який характеризує перебіг захворювання залежно від зміни основних показників ефективності вибраного методу корекції.

У нашому випадку, показниками ефективності вибраного методу корекції була зміна рівня АлАТ, АсАТ у сироватці крові щурів та ЛФ в гомогенаті печінки.

Для забезпечення достовірності результатів обчислення прогностичного коефіцієнта брали для розрахунків не абсолютні значення результатів аналізу A_n , а відносну зміну показника A_n у кожній групі відносно контрольної. Прийmemo значення A_n для конт-

рольної групи рівним 1. Методику розрахунку наведено у формулах 1 та 2.

$$A_{d1} = |A_1 - A_{k1}| / A_{k1} \quad (1)$$

$$K = 1 + \frac{Ad1 + Ad2 + Adn}{n} \quad (2)$$

Причому, що чим більше прогностичний коефіцієнт наближається до 1, тим більш ефективніше перебігає процес вибраного методу корекції.

Обчислюємо прогностичний коефіцієнт К для першої, другої, третьої, четвертої та п'ятої груп за результатами аналізу зміни АлАТ, АсАТ та ЛФ на першу, третю та сьому доби експерименту.

Остаточні результати показано в таблицях 4–6 та на рисунку 1.

Проаналізувавши динаміку зміни коефіцієнта К (див. табл. 4–6), можна побачити, що корекція одним із запропонованих нами препаратів, втрачала свою динаміку збільшення ефективності вже з третьої доби експерименту і до сьомої доби ефективність монокорекції прогресивно знижувалась.

Навпаки, застосування комплексу препаратів було більш ефективним вже з першої доби порівняно з монокорекцією пентоксифіліном та ліпофлаоном. Лише монокорекція селективним інгібітором iNOS

Таблиця 4. Прогностичний коефіцієнт К на першу добу (M±m; n=10)

Показник	Група тварин					
	контроль	1 група	2 група	3 група	4 група	5 група
АлАТ, ммоль/(л·год)	0,30±0,10	0,57±0,01	0,45±0,02	0,42±0,04	0,41±0,03	0,39±0,02
АсАТ, ммоль/(л·год)	0,42±0,03	0,94±0,12	0,75±0,04	0,50±0,03	0,75±0,16	0,61±0,15
ЛФ, нмоль/(кг·с)	0,91±0,04	1,64±0,06	1,29±0,03	1,01±0,03	1,44±0,03	1,09±0,14
К	1	1,98	1,57	1,23	1,58	1,32

Таблиця 5. Прогностичний коефіцієнт К на третю добу (M±m; n=10)

Показник	Група тварин					
	контроль	1 група	2 група	3 група	4 група	5 група
АлАТ, ммоль/(л·год)	0,30±0,01	0,72±0,06	0,52±0,04	0,60±0,09	0,49±0,05	0,42±0,03
АсАТ, ммоль/(л·год)	0,42±0,03	1,06±0,10	0,83±0,11	0,82±0,13	0,82±0,16	0,68±0,12
ЛФ, нмоль/(кг·с)	0,91±0,04	1,79±0,03	1,33±0,02	1,29±0,03	1,42±0,03	1,17±0,15
К	1	2,30	1,72	1,79	1,72	1,43

Таблиця 6. Прогностичний коефіцієнт К на сьому добу ($M \pm m$; $n=10$)

Показник	Група тварин					
	контроль	1 група	2 група	3 група	4 група	5 група
АлАТ, ммоль/(л·год)	0,30±0,01	0,86±0,03	0,59±0,01	0,76±0,06	0,55±0,02	0,38±0,06
АсАТ, ммоль/(л·год)	0,42±0,03	1,11±0,14	0,77±0,06	0,88±0,11	0,77±0,04	0,58±0,06
ЛФ, нмоль/(кг·с)	0,91±0,04	1,82±0,04	1,3±0,03	1,35±0,04	1,34±0,02	1,15±0,02
К	1	2,50	1,74	2,04	1,71	1,30

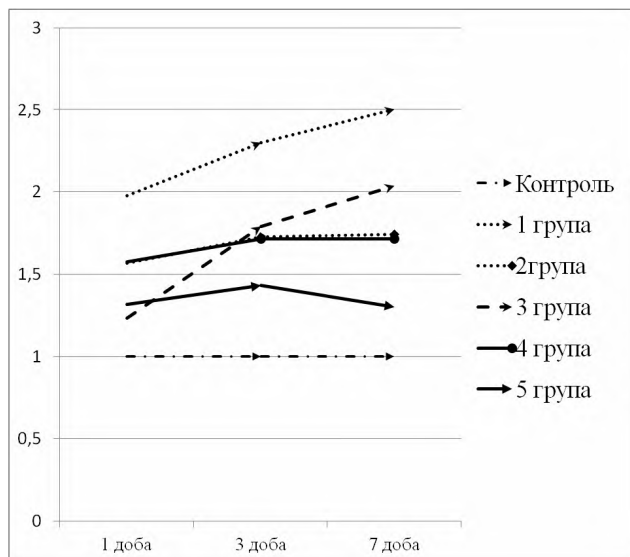


Рис. 1. Ефективність методів корекції.

1400 W на першу добу експерименту була більш ефективною, ніж застосування комплексу препаратів.

ВИСНОВОК Запропонована методика дає можливість оцінити ефективність методу медикаментозної корекції ураження печінки при експериментальній політравмі у певний період травматичної хвороби.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Брюсов П. Г. Прогнозирование в медицине катастроф / П. Г. Брюсов, Г. И. Назаренко, В. Н. Житин. – Томск : изд-во Томского университета, 1995. – 240 с.
- Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
- Климовицкий В. Г. Лечение пострадавших с сочетанными повреждениями на этапе острого периода травматической болезни / В. Г. Климовицкий, В. Н. Пастернак, Ю. В. Поляченко // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 1999. – Т. 8, № 4, прил. 1. – С. 8–13.
- 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.
- Лікування постраждалих з полісистемними та поліорганичними пошкодженнями в сільській місцевості / С. О. Гур’єв, П. В. Танасієнко, М. М. Хімич, В. Д. Шишук – Житомир : СГД Медведєва, 2008. – 112 с.
- Пат. 2120634 Российской Федерации, G01N33/52, G01N33/48. Способ прогнозирования течения травматической болезни / Пастернак В.Н., Бабоша В.А., Донченко Л.И.; заявитель и патентообладатель Пастернак В.Н., Бабоша В.А., Донченко Л.И.. № 97106704/14, заявл. 22.04.1997; опубл. 20.10.1998.
- 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. – P. 93.
- 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. – 2008. – Vol. 27, № 4. – P. 523–530.
- Ferreira A. Organ Dysfunction: General Approach, Epidemiology, and Organ Failure Scores / A. Ferreira, Y. Sakr // Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. – 2011. – Vol. 32, № 5. – P. 543–551.
- Ivanov D. E. Liver functional disorders in traumatic stress / D. E. Ivanov, D. M. Puchin'ian // Usp. Fiziol. Nauk. – 1998. – № 1. – P. 58–71.
- Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation / M. Singer, V. De Santis, D. Vitale, W. Jeffcoate // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 545–548.
- Rensing H. Multiple organ failure. Mechanisms, clinical manifestation and therapeutical strategies / H. Rensing, M. Bauer // Anaesthesist. – 2001. – Vol. 50. – P. 819–841.
- Trauma fatalities: time and location of hospital deaths / D. Demetriades, J. Murray, K. Charalambides [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2004. – Vol. 198. – P. 20–26.

Отримано 11.02.15

УДК 616.381-002:616.366]-092-08

©О. В. Білокий, Ю. Є. Роговий, В. В. Білокий, Ф. В. Гринчук
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці**СТАН КЛУБОЧКОВО-КАНАЛЬЦЕВОГО ТА КАНАЛЬЦЕВО-КАНАЛЬЦЕВОГО БАЛАНСУ ЗА ІНФІКОВАНОГО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЖОВЧНОГО ПЕРИТОНІТУ**

СТАН КЛУБОЧКОВО-КАНАЛЬЦЕВОГО ТА КАНАЛЬЦЕВО-КАНАЛЬЦЕВОГО БАЛАНСУ ЗА ІНФІКОВАНОГО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЖОВЧНОГО ПЕРИТОНІТУ – Роботу присвячено вивченню в нирках процесів клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу за інфікованого експериментального жовчного перитоніту. Об'єктом дослідження є 76 білих нелінійних статевозрілих щурів-самців з інфікованим експериментальним жовчним перитонітом, змодельованим шляхом дискретного надходження аутожовчі зі спільної жовчної протоки щура через сформований дефект її стінки шляхом термокоагуляції та додаткового введення вмісту тонкої кишки. Встановлені нові позитивні кореляційні зв'язки клубочкової фільтрації, абсолютного, проксимального, дистального транспорту іонів натрію з відносною реабсорбцією води, що вказує на істотні порушення клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу за інфікованого експериментального жовчного перитоніту.

СОСТОЯНИЕ КЛУБОЧКОВО-КАНАЛЬЦЕВОГО И КАНАЛЬЦЕВО-КАНАЛЬЦЕВОГО БАЛАНСА ПРИ ИНФИЦИРОВАННОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЖЕЛЧНОМ ПЕРИТОНИТЕ – Работа посвящена изучению в почках процессов клубочково-канальцевого и канальцево-канальцевого баланса при инфицированном экспериментальном желчном перитоните. Объектом исследования есть 76 белых нелинейных половозрелых крыс-самцов с инфицированным экспериментальным желчным перитонитом, смоделированным путем дискретного поступления аутожелчи с общей желчной протоки крысы через сформированный дефект ее стенки путем термокоагуляции и дополнительного введения содержимого тонкой кишки. Показаны новые положительные корреляционные связи клубочковой фильтрации, абсолютного, проксимального, дистального транспорта ионов натрия с относительной реабсорбцией воды, что указывает на существенные нарушения клубочково-канальцевого и канальцево-канальцевого баланса при экспериментальном желчном перитоните.

STATE OF GLOMERULAR-TUBULAR BALANCE AND CANALICULAR-TUBULAR BALANCE ON THE INFECTED EXPERIMENTAL BILIARY PERITONITIS – The paper deals with the study in kidneys of glomerular-tubular balance, canalicular-tubular balance under infected biliary peritonitis. The 76 albino male rats with the infected experimental biliary peritonitis after discrete flow of autobile from common bile duct of rat through the formed defect wall by thermocoagulation into peritoneal cavity and the introduction of the contents of the small intestine, were the objects of the research. The mechanisms of glomerular-tubular balance, canalicular-tubular balance is characterized by the positive correlative connection of the glomerular filtration, absolute, proximal and distal transport of sodium ions with relative reabsorption of water, that it is noted that a grave breach of glomerular-tubular balance, canalicular-tubular balance under infected biliary peritonitis.

Ключові слова: нирки, клубочково-канальцевий баланс, канальцево-канальцевий баланс, інфікований жовчний перитоніт.

Ключевые слова: почки, клубочково-канальцевый баланс, канальцево-канальцевый баланс, инфицированный желчный перитонит.

Key words: kidneys, glomerular-tubular balance, canalicular-tubular balance, infected biliary peritonitis.

ВСТУП Виконання ниркою осмо-, волю-, кислото-, іонорегулювальних функцій щодо забезпечення гомеостазу організму істотно залежить від процесів клу-

бочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу [2], розлади яких досить глибоко вивчені за введення 2,4-динітрофенолу, сулеми, розвитку гарячки [1, 6, 11]. При експериментальному інфікованому жовчному перитоніті [3] зміни функції нирок характеризуються зростанням клубочкової фільтрації, розвитком синдрому "втрати" іонів натрію з сечею, порушенням дистальної та проксимальної реабсорбції даного катіона. Такі зміни функції нирок повинні супроводжуватися характерними розладами процесів клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу. Водночас, ця проблема на сьогодні залишається не достатньо вивченою.

Метою роботи було з'ясувати стан процесів клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу за інфікованого експериментального жовчного перитоніту, змодельованого шляхом дискретного надходження аутожовчі зі спільної жовчної протоки щура через сформований дефект її стінки шляхом термокоагуляції та додаткового введення вмісту тонкої кишки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди проведено на 76 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16–0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Експериментальне моделювання інфікованого жовчного перитоніту проводили шляхом дискретного надходження аутожовчі зі спільної жовчної протоки щура через сформований дефект її стінки шляхом термокоагуляції та додаткового введення 0,5 мл вмісту тонкої кишки [4].

Функціональний стан нирок досліджували за умов водного діурезу, для чого щурам внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда вводили водопровідну воду, підігріту до температури 37 °C у кількості 5 % від маси тіла. Величину діурезу (V) оцінювали в мл/2 год·100 г. Після водного навантаження з метою отримання плазми проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом, кров збирали у пробірки з гепарином. У плазмі крові й сечі визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою, іонів натрію – методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1. Швидкість клубочкової фільтрації (C_{cr}) оцінювали за кліренсом ендogenous креатиніну, яку розраховували за формулою: $C_{cr} = U_{cr} \cdot V / P_{cr}$, де U_{cr} і P_{cr} – концентрація креатиніну в сечі й плазмі крові відповідно. Відносну реабсорбцію води (RH_2O %) оцінювали за формулою: $RH_2O \% = (C_{cr} - V) / C_{cr} \cdot 100$ %. Абсолютну реабсорбцію іонів натрію ($RFNa^+$) розраховували за формулою: $RFNa^+ = C_{cr} \cdot PNa^+ - V \cdot UNa^+$. Досліджували проксимальну та дистальну реабсорбції іонів натрію (T^pNa^+ , T^dNa^+). Розрахунки проводили за формулами: $T^pNa^+ = (C_{cr} - V) \cdot PNa^+$; $T^dNa^+ = (PNa^+ - UNa^+) \cdot V$ [5, 6].

Стан клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу оцінювали шляхом проведення кореляційного аналізу між процесами клубочкової фільтрації, абсолютної, проксимальної, дистальної реабсорбції іонів натрію та відносної реабсорбції води [2, 6, 11].

Усі дослідження виконано з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), наказів МОЗ України № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та № 944 від 14.12.2009 р.

Статистичну обробку даних, включаючи кореляційний та багатофакторний регресійний аналіз, проводили за допомогою комп'ютерних програм "Statgraphics" та "Excel 7.0".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Клубочково-канальцевий та канальцево-канальцевий баланс в інтактних тварин характеризується вірогідними позитивними кореляційними зв'язками між клубочковою фільтрацією та абсолютною, проксимальною, дистальною реабсорбціями іонів натрію (табл. 1). При цьому, абсолютна реабсорбція іонів натрію прямопропорційно корелює з проксимальною та дистальною реабсорбціями цього катіона і проксимальна реабсорбція іонів натрію пов'язана позитивною кореляційною залежністю з дистальним транспортом. Клубочкова фільтрація позитивно корелює з діурезом [1, 11].

За інфікованого експериментального жовчного перитоніту виявлялися позитивні кореляційні зв'язки між клубочковою фільтрацією та абсолютною, прокси-

мальною, дистальною реабсорбціями іонів натрію. Абсолютна реабсорбція іонів натрію прямо пропорційно корелювала з проксимальною та дистальною реабсорбціями. Водночас, спостерігалось гальмування сили позитивного кореляційного зв'язку між діурезом та клубочковою фільтрацією та встановлення нових позитивних кореляційних зв'язків між діурезом та абсолютною, проксимальною, дистальною реабсорбціями іонів натрію. Відносна реабсорбція води позитивно корелювала з клубочковою фільтрацією, абсолютною, проксимальною, дистальною реабсорбціями іонів натрію (табл. 2). Графічне зображення процесів клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу за інфікованого жовчного перитоніту наведено на рисунку 1. На рисунку 2 продемонстровано вираження достовірних кореляційних зв'язків між клубочковою фільтрацією, відносною реабсорбцією води та проксимальною реабсорбцією іонів натрію при моделюванні інфікованого жовчного перитоніту за умов гіпонатрієвого раціону харчування.

В інтактних тварин реалізація клубочково-канальцевого балансу полягала в тому, що зростання клубочкової фільтрації призводило до збільшення фільтраційного завантаження канальців нефрону і зростання відповідно проксимальної та дистальної реабсорбцій іонів натрію. Участь в клубочково-ка-

Таблиця 1. Стан клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу нирок у інтактних щурів (n=10) [1, 11]

	V	C _{cr}	RFNa ⁺	T ^p Na ⁺	T ^d Na ⁺	RH ₂ O %
V		0,823 p<0,01				
C _{cr}			0,997 p<0,001	0,996 p<0,001	0,902 p<0,001	
RFNa ⁺				1,000 p<0,001	0,883 p<0,001	
T ^p Na ⁺					0,879 p<0,001	
T ^d Na ⁺						
RH ₂ O %						

- Примітки: тут і в таблиці 2: 1) V – діурез (мл/2 год · 100 г);
 2) C_{cr} – клубочкова фільтрація (мкл/хв · 100 г);
 3) RFNa⁺ – абсолютна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/хв · 100 г);
 4) T^pNa⁺ – проксимальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2 год · 100 г);
 5) T^dNa⁺ – дистальна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/2 год · 100 г);
 6) RH₂O % – відносна реабсорбція води (%);
 7) p – вірогідність кореляційного зв'язку;
 8) n – число спостережень.

Таблиця 2. Стан клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу нирок при моделюванні інфікованого жовчного перитоніту за умов гіпонатрієвого раціону харчування (n=10)

	V	C _{cr}	RFNa ⁺	T ^p Na ⁺	T ^d Na ⁺	RH ₂ O %
V		0,675 p<0,05	0,637 p<0,05	0,634 p<0,05	0,953 p<0,001	
C _{cr}			0,999 p<0,001	0,999 p<0,001	0,807 p<0,01	0,977 p<0,001
RFNa ⁺				1,000 p<0,001	0,795 p<0,01	0,981 p<0,001
T ^p Na ⁺					0,792 p<0,01	0,981 p<0,001
T ^d Na ⁺						0,809 p<0,01
RH ₂ O %						

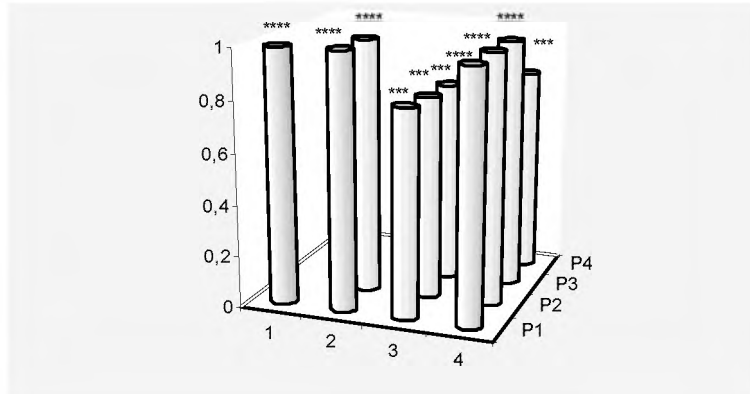


Рис. 1. Стан клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу нирок при моделюванні інфікованого жовчного перитоніту за умов гіпонатрієвого раціону харчування.

- Примітки: P₁ – клубочкова фільтрація (мкл/хв/100 г);
 2) P_{2,1} – абсолютна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/хв/100 г);
 3) P_{3,2} – проксимальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2 год/100 г);
 4) P_{4,3} – дистальна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/2 год/100 г);
 5) 4 – відносна реабсорбція води (%); вірогідність кореляційного зв'язку відзначено: *** – p<0,01; **** – p<0,001.

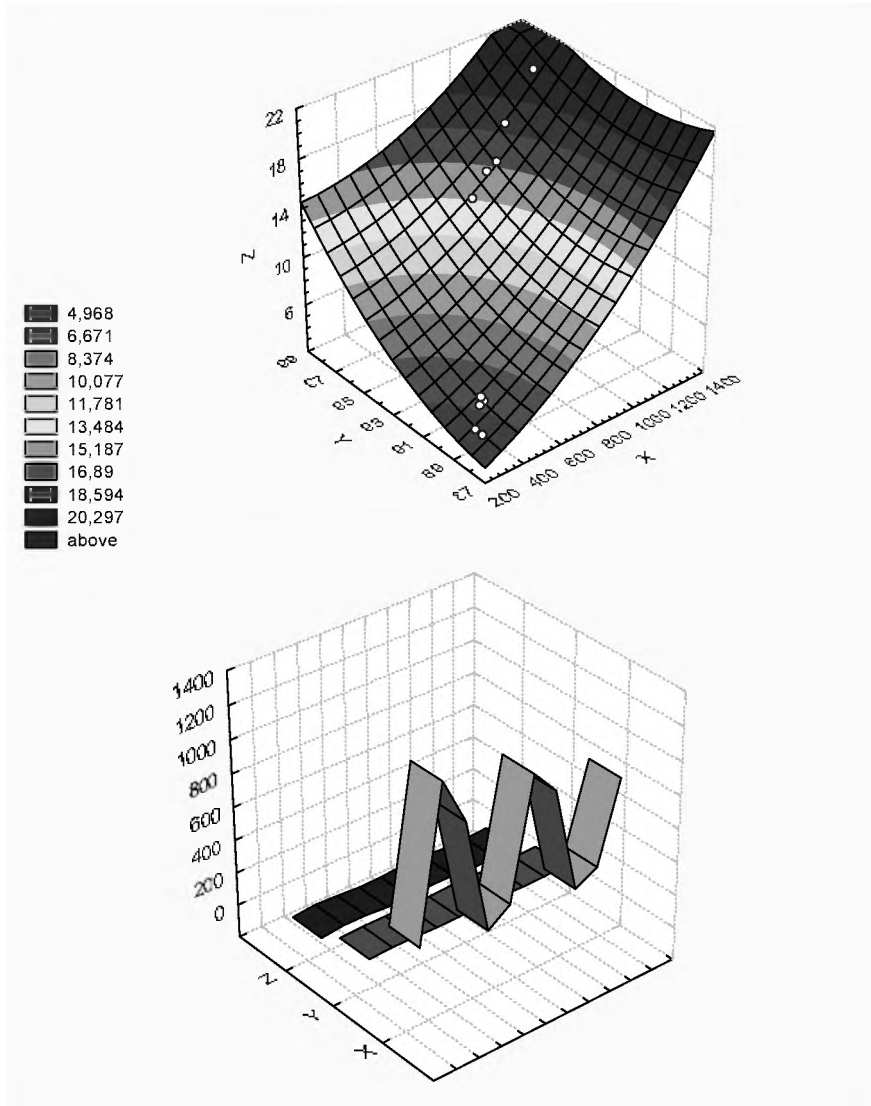


Рис. 2. Вираження достовірних кореляційних зв'язків між клубочковою фільтрацією – X (мкл/хв · 100 г), відносною реабсорбцією води – Y (%) та проксимальною реабсорбцією іонів натрію – Z (ммоль/2 год · 100 г) при моделюванні інфікованого жовчного перитоніту за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Інтенсивність зафарбовування відповідає ступеню вираження кореляцій.

нальцевому балансі дистального відділу нефрону зумовлене реалізацією цих зв'язків за рахунок суперфіціальних нефронів, у яких немає петлі Генле, і відповідно, фільтраційне завантаження могло впливати на дистальний каналець. Це підтверджувалося позитивними кореляційними зв'язками між клубочковою фільтрацією і проксимальною реабсорбцією іонів натрію та клубочковою фільтрацією і дистальною реабсорбцією іонів натрію, а також позитивною кореляційною залежністю між проксимальною і дистальною реабсорбцією іонів натрію [1, 11].

Наявність вірогідних кореляційних зв'язків між клубочковою фільтрацією і абсолютною, проксимальною, дистальною реабсорбціями іонів натрію та між абсолютною реабсорбцією іонів натрію та його транспортом у проксимальному і дистальному відділах нефрону свідчить про збереження механізмів клубочково-каналцевого балансу при інфікованому експериментальному жовчному перитоніті за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Зменшення сили вірогідного кореляційного зв'язку клубочкової фільтрації з діурезом при експериментальному інфікованому жовчному перитоніті за умов гіпонатрієвого раціону харчування пояснюється тим, що за експериментального жовчного перитоніту після дискретного надходження аутожовчі зі спільної жовчної протоки щура через сформований дефект її стінки шляхом термокоагуляції та додаткового введення вмісту тонкої кишки.

Внаслідок токсичного впливу гідрофобних жовчних кислот, ендотоксину, тромбоксану A_2 на кіркову ділянку нирок мала місце гіпоксія [7–9] з енергодефіцитом ниркових каналців, внаслідок чого відбувалися розлади клубочково-каналцевого і каналцево-каналцевого балансу за рахунок дисфункції каналцевого відділу нефрону із переважанням процесів пасивного транспорту. Істотне зниження дистальної реабсорбції іонів натрію внаслідок енергодефіциту призводило до того, що та частина первинної сечі, яка надходила до дистального каналця за умов водного діурезу, практично не реабсорбувалася за інфікованого експериментального жовчного перитоніту після дискретного надходження аутожовчі зі спільної жовчної протоки щура через сформований дефект її стінки шляхом термокоагуляції та додаткового введення вмісту тонкої кишки [4, 10, 12] і складала фактично об'єм вторинної сечі з адекватною втратою іонів натрію. Зазначені патологічні реакції сприяють встановленню нових позитивних кореляційних зв'язків відносно реабсорбції води з клубочковою фільтрацією, абсолютною, проксимальною, дистальною реабсорбцією іонів натрію та нових позитивних кореляційних зв'язків між діурезом і абсолютною, проксимальною, дистальною реабсорбціями іонів натрію.

ВИСНОВОК За експериментального жовчного перитоніту, змодельованого шляхом дискретного

надходження аутожовчі зі спільної жовчної протоки щура через сформований дефект її стінки шляхом термокоагуляції та додаткового введення вмісту тонкої кишки, встановлені нові позитивні кореляційні зв'язки клубочкової фільтрації, абсолютного, проксимального, дистального транспорту іонів натрію з відносною реабсорбцією води, що свідчить про істотні порушення клубочково-каналцевого та каналцево-каналцевого балансу.

Перспективи подальших досліджень Обґрунтованою є перспектива подальших розробок у даному напрямку щодо з'ясування ролі цитокінів у механізмах розладу клубочково-каналцевого та каналцево-каналцевого балансу за інфікованого експериментального жовчного перитоніту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белявський В. В. Стан клубочково-каналцевого та каналцево-каналцевого балансу за умов введення 2,4-динітрофенолу / В. В. Белявський // Галицький лікарський вісник. – 2011. – Т. 18, № 1. – С. 8–11.
2. Бойчук Т. М. Патолофізіологія гепаторенального синдрому при гемічній гіпоксії / Т. М. Бойчук, Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович // Чернівці : Медичний університет, 2012. – 192 с.
3. Ничитайло М. Ю. Жовчний перитоніт: патофізіологія і лікування / М. Ю. Ничитайло, В. В. Білоокій, Ю. Є. Роговий // Чернівці : БДМУ, 2011. – 296 с.
4. Патент 97619 Україна, МПК G 09B 23/28 (2006.01) Спосіб моделювання інфікованого жовчного перитоніту // О. В. Білоокій, Ф. В. Гринчук, Ю. Є. Роговий, В. В. Білоокій - №201410759. Заявл. 02.10.2014 р. Чинний з 25.03.2015. Заявник і власник патенту: Буковинський державний медичний університет. – Бюл. № 6.
5. Роговий Ю. Є. Патолофізіологія вікових особливостей функцій нирок за умов надлишку і дефіциту іонів натрію при сулемовій нефропатії / Ю. Є. Роговий, К. В. Слободян, Л. О. Філіпова. – Чернівці : Медичний університет, 2013. – 200 с.
6. Роговий Ю. Є. Патолофізіологія гепаторенального синдрому на поліурічній стадії сулемової нефропатії / Ю. Є. Роговий, О. В. Злотар, Л. О. Філіпова. – Чернівці : Медичний університет, 2012. – 197 с.
7. Синельник Т. Б. Жовчні кислоти в процесах утворення каналцевої жовчі / Т. Б. Синельник, О. Д. Синельник, В. К. Рибальченко // Фізіол. ж. – 2003. – Т. 49, № 6. – С. 80–93.
8. Lilly J. R. Spontaneous perforation of the extrahepatic bile ducts and bile peritonitis in infancy / J. R. Lilly, W. H. Weintraub, R. P. Altman // Surgery. – 2002. – Vol. 75, № 664. – P. 542–550.
9. Mc Carthy J. Bile peritonitis: Diagnosis and course / J. Mc Carthy, J. Picazo // J. of Surgery. – 2003. – Vol. 116, № 664. – P. 341–348.
10. Mentzer S. H. Bile peritonitis / S. H. Mentzer // Arch. Surgery. – 2002. – Vol. 29, № 227. – P. 248–252.
11. Rohovyy Yu. Ye. State of glomerular-tubular balance and tubular-tubular balance in the dynamics of fever development / Yu. Ye. Rohovyy, T. G. Korchuk // British Journal of Science, Education and Culture. – 2014. – Vol. 3, № 1(5). – P. 394–401.
12. Wangenstein O. H. On the significance of the escape of sterile bile into the peritoneal cavity / O. H. Wangenstein // Ann. of Surgery. – 2001. – Vol. 84, № 691. – P. 835–841.

Отримано 02.02.15

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА ЛЕГЕНЕВОГО СЕРЦЯ З РІЗНИМИ ТИПАМИ КРОВОПОСТАЧАННЯ

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА ЛЕГЕНЕВОГО СЕРЦЯ З РІЗНИМИ ТИПАМИ КРОВОПОСТАЧАННЯ – Морфологічними методами вивчено особливості структурної перебудови артерій шлуночків легеневого серця з різними типами кровопостачання свиней в'єтнамської породи. Встановлено, що переважно в артеріях середнього та дрібного калібрів шлуночків легеневого серця формуються адаптаційні утворення в основному за рахунок гладкої мускулатури з різною локалізацією, а також виражені альтеративні процеси в міоцитах, ендотеліоцитах, стромальних структурах, які домінують у правому шлуночку при право- та лівовінцевому типах кровопостачання.

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА ЛЕГЕНОГО СЕРДЦА С РАЗНЫМИ ТИПАМИ КРОВОСНАБЖЕНИЯ – Морфологическими методами изучены особенности структурной перестройки артерий желудочков легочного сердца с разными типами кровоснабжения свиней вьетнамской породы. Установлено, что преимущественно в артериях среднего и мелкого калибров желудочков легочного сердца образуются адаптационные структуры в основном за счет гладкой мускулатуры с разной локализацией, а также выраженные альтеративные процессы в миоцитах, эндотелиоцитах и стромальных структурах, которые доминируют в правом желудочке при право- и левостороннем типах кровоснабжения.

PECULIARITIES OF ARTERIAL BED STRUCTURES OF PULMONARY HEART WITH DIFFERENT TYPES OF BLOOD SUPPLY – Using the morphological features methods there were studied the peculiarities of restructuring arterial pulmonary heart ventricles with different types of blood supply to the Vietnamese pig breeds. It was established that mainly medium and small arteries sizes ventricular pulmonary heart shaped adaptive formation mainly by smooth muscle from various sites, as well as alternatives to processes expressed in myocytes, endothelial cells, stromal structures that dominate the right ventricle with left- and right- types of coronary blood flow.

Ключові слова: легеневе серце, артерії, типи кровопостачання.

Ключевые слова: легочное серце, артерии, типы кровоснабжения.

Key words: pulmonary heart, arteries, types of blood supply.

ВСТУП Відомо, що проблема хронічного легеневого серця набуває все більшого значення у зв'язку з інтенсивним ростом хронічних обструктивних захворювань легень, хронічних форм туберкульозу та професійних захворювань легень, при яких основною причиною інвалідності та смертності хворих є хронічне легеневе серце. За прогнозами спеціалістів, у 2020 році хронічні обструктивні захворювання легень займуть третє місце у структурі причин смертності. Варто зазначити, що сьогодні в Україні від хронічних обструктивних захворювань легень страждає 7 % населення, тобто приблизно 7 млн людей. Необхідно також вказати, що патогенез хронічного легеневого серця складний та багатогранний, що суттєво ускладнює сучасну діагностику легеневої артеріальної гіпертензії та легеневого серця [5–7].

Важливу роль у розвитку адаптаційно-компенсаторних процесів у пошкодженому міокарді при цьому

відіграє його артеріальна система, особливості ремоделювання якої на сьогодні повністю не виявлені [1, 5].

Метою даної роботи стало дослідження особливостей структурних змін артерій легеневого серця при різних типах кровопостачання.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Морфологічними методами досліджені артерії шлуночків серця 47 статевозрілих свиней-самців в'єтнамської породи, яких поділили на 4 групи: перша група (контрольна) нараховувала 10 сердець дослідних тварин, яким проводили торакотомію, друга – 15 сердець свиней з артеріальною легеневою гіпертензією і правовінцевим типом кровопостачання, третя – 9 спостережень із гіпертензією в малому колі кровообігу та лівовінцевим типом кровопостачання, четверта – 12 сердець з артеріальною легеневою гіпертензією і рівномірним розподілом вінцевих артерій. Артеріальну гіпертензію в легеневій артерії та легеневе серце моделювали шляхом правосторонньої пульмонекомії [7]. Евтаназію тварин здійснювали кровопусканням в умовах тіопентал-натрієвого наркозу через місяць від початку експерименту. Усі маніпуляції та евтаназію свиней проводили з дотриманням принципів роботи з експериментальними тваринами. Виконували окреме зважування та планіметрію камер серця [7]. З шлуночків серця вирізали шматочки, які фіксували у 10 % нейтральному розчині формаліну і після відповідного проведення через етилові спирти зростаючої концентрації поміщали у парафін. Мікротомні зрізи товщиною 5–7 мкм фарбували гематоксилином та еозином, за ван Гізон, Гейденгайном, Маллорі, Вейгертом, толудино-вим синім, проводили імпрегнацію сріблом. Гістологічні мікропрепарати досліджувалися за допомогою мікроскопів МБД-15 та Люмам-Р8.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Окремим зважуванням та планіметрією камер серця встановлено, що через місяць після правосторонньої пульмонекомії зростала маса частин серця та їхні просторові характеристики з домінуванням гіпертрофії та дилатації правого шлуночка. Отримані результати свідчили про розвиток легеневого серця.

При гістологічному дослідженні контрольної групи сердець виявлено, що у шлуночках серця зустрічалися артерії дрібного (зовнішній діаметр – 26–50 мкм), середнього (зовнішній діаметр – 51–125 мкм) і великого (зовнішній діаметр – 126–150 мкм) [9]. У вказаних судинах чітко визначалися межі між інтимою, медією та адвентицією. Патогістологічних уражень у артеріях контрольної групи тварин не спостерігалось.

Відомо, що судинна система одна з перших реагує на змінені умови функціонування [2, 3, 10]. Вираженої структурної перебудови при гіпертензії в малому колі кровообігу зазнають артерії шлуночків серця. Стінка вказаних судин при гіперфункції органа потовщується за рахунок гіперплазії та гіпертрофії гладком'язових клітин еластичних волокон, їх просвіт

може звужуватися, а у деяких артеріях великого калібру – розширюватися. В артеріях спостерігається також м'язово-еластична гіперплазія, при якій виявлялася мультиплікація їх еластичних мембран.

Тривала гіперфункція та зміна кровообігу в органах призводить не лише до структурної перебудови артерій, але й до формування так званих замикаючих артерій з локалізацією поздовжніх пучків гладком'язових елементів в адвентиції або інтимі. При мікроскопічному дослідженні артерій шлуночків гіперфункціонуючого легеневого серця найчастіше зустрічалася м'язово-еластична гіперплазія, яка локалізувалася в інтимі й мала циркулярний або вогнищевий характер (рис. 1, 2, 4). Варто зазначити, що гіперплазія гладком'язових клітин виявлялася переважно в артеріях міокарда середнього та дрібного калібрів. Вказані м'язові структури локалізувалися переважно у внутрішній оболонці досліджуваних судин і представляли у більшості випадків косо та поздовжньо орієнтовані пучки гладком'язових клітин. Деякі автори вказаний гладком'язовий шар називають функціональним. При цьому відмічалася неоднорідна локалізація вказаних структур. В деяких артеріях гіперфункціонуючого міокарда гладком'язові клітини рівномірно розміщувалися навколо їх просвіту, а в інших досліджуваних судинах гладком'язові елементи були розвинуті нерівномірно і формували один або два валики, а інколи поліпоподібні подушки (рис. 3). Варто вказати, що сформовані валики або подушки у досліджуваних артеріях призводили до зниження, а в деяких випадках навіть блокування кровотоку, суттєво погіршуючи кровопостачання міокарда [4, 8]. Відмічалася також проліферація ендотеліоцитів, що посилювало звуження просвіту досліджуваних судин та інколи призводило до повної облітерації їх просвіту (рис. 2, 4). Деякі дослідники стверджують, що проліферація ендотеліальних клітин свідчить про наявність гіпоксії [3, 5].

Мікроскопічно в інших артеріях гіперфункціонуючого міокарда виявлялися м'язово-еластичні сфінктери, які також зустрічалися в основному в судинах середнього та дрібного калібрів. Найчастіше вказані утворення спостерігалися у місцях галузження досліджуваних судин та інколи нагадували за формою клапани. У вказаних структурах відмічалася густа сітка ретикулярних та еластичних волокон. За даними деяких авторів, виявлені сфінктери відіграють важливу роль у регуляції кровотоку. Знайдене свідчить, що в умовах змодельованої патології формується комплекс пристосувально-адаптаційних утворень, основу яких складають гладком'язові клітини. Істотною перебудовою в артеріях шлуночків легеневого серця зазнавали також ретикулярний та еластичний каркаси.

При легеновому серці відмічалися ураження всіх шарів артерій шлуночків серця з деякою втратою еластичного каркасу та розростанням сполучної тканини, дистрофічними змінами гладком'язових клітин, колагенових волокон. Спостерігалось також периваскулярне склерозування із клітинною інфільтрацією адвентиції, а деколи без вказаної інфільтрації. Інтима досліджуваних артерій нерідко потовщувалася в результаті не тільки гіперплазії гладком'язових структур, але і внаслідок вираженого розростання волокнистих елементів. При цьому, в артеріях нерідко відмічалася ви-

ражена мультиплікація та фрагментація як внутрішньої, так і зовнішньої еластичної мембран. Нерідко у гладком'язових елементах стінок артеріальних судин спостерігалися альтеративні зміни, які характеризувалися набряком, вакуолізацією їх цитоплазми, явищами некробіозу і зміщенням ядер. Зустрічалися також без'

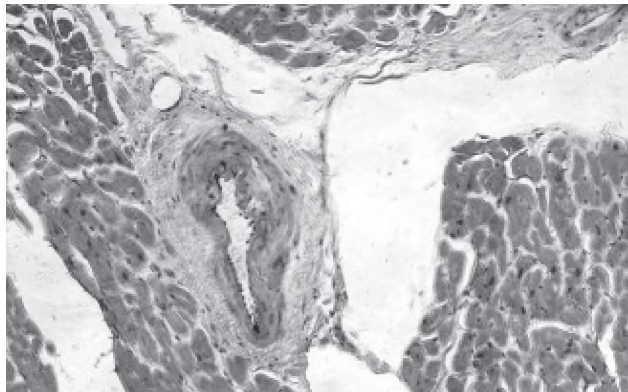


Рис. 1. М'язово-еластичне вогнищеве потовщення стінки артерії, звуження просвіту, периваскулярний склероз, набряк у правому шлуночку легеневого серця. Забарвлення за ван Гізон. $\times 125$.

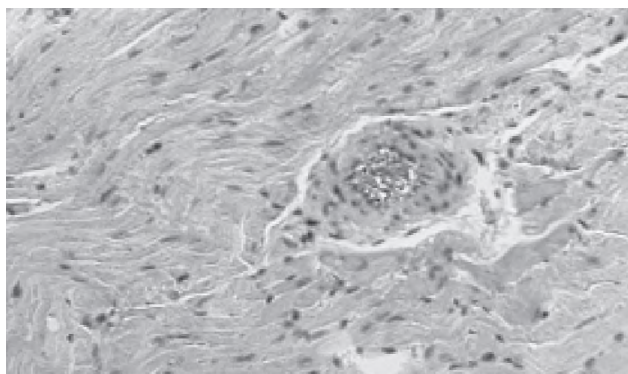


Рис. 2. Циркулярне потовщення стінки артерії, проліферація та десквамація ендотеліоцитів, тромбування просвіту, периваскулярний і стромальний набряки, осередки дистрофії кардіоцитів у правому шлуночку легеневого серця. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 140$.

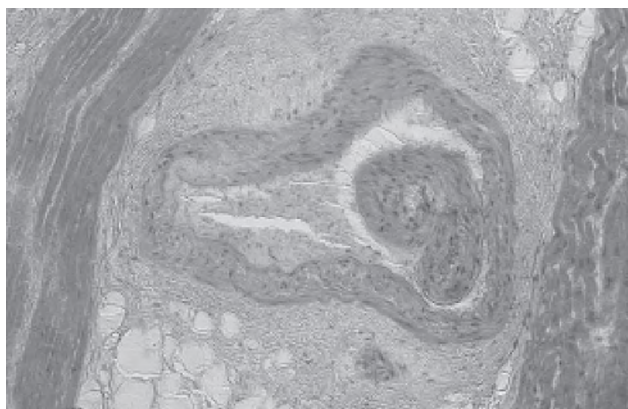


Рис. 3. Поліпоподібні утворення, вогнищеве потовщення стінки артерії, тромбування, звуження та деформація просвіту, набряк, периваскулярний склероз у правому шлуночку легеневого серця. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 125$.

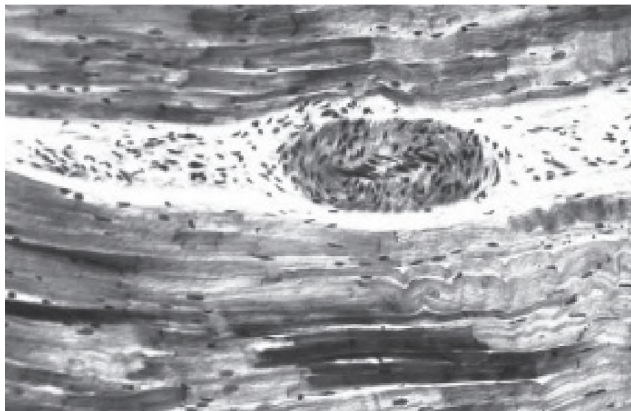


Рис. 4. Циркулярне потовщення стінки артерії, проліферація ендотеліоцитів, облітерація просвіту, периваскулярний набряк, осередки з некротизованими кардіоміоцитами у правому шлуночку легеневого серця. Забарвлення за Гейденгайном. $\times 140$.

ядерні міоцити. Виявлялися дистрофічно змінені еластичні волокна, деякі з них були витончені, з набряком, мав місце вогнищевий гіпереластоз, спостерігалися осередки з мультиплікацією, фрагментацією, порушенням їх орієнтації та еластолізісом (рис. 5). Виявлялася дисхромія еластичних волокон, їх звивистість, злиття у конгломерати. Альтеративні зміни колагенових волокон також характеризувалися їх набряком, розволокненням, фрагментацією, порушенням їх просторової орієнтації. Необхідно зазначити, що процеси фіброгенезу мали місце переважно в адвентиції, а деколи – в зовнішніх шарах медії. В деяких спостереженнях сполучнотканинні структури розросталися, вклинюючись у медію та інтиму. Склерозування адвентиції також поширювалося на периваскулярні тканини, захоплюючи *vasa vasorum* (рис. 3). Ендотеліоцити досліджуваних судин з явищами набряку, дистрофії, деякі з них десквамовані, межі між ними нечіткі, а при спазмі внутрішньої еластичної мембрани виступали у просвіт артерії. Виявлялася також проліферація ендотеліоцитів, що підтверджувало наявність гіпоксії.

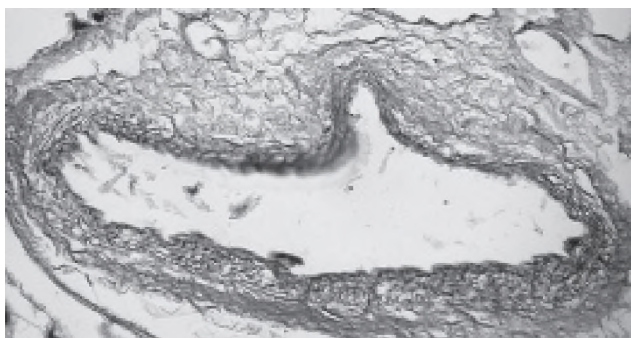


Рис. 5. Мультиплікація та фрагментація еластичних мембран, формування мікроаневризми у стінці артерії правого шлуночка легеневого серця. Забарвлення за Вейгертом. $\times 200$.

Необхідно вказати, що виявлені патоморфологічні зміни артерій були неоднаковими та домінували у правому шлуночку та при переважно ліво- та правовінцевому типах кровопостачання серця.

Встановлені структурні зміни артерій у шлуночках легеневого серця більшість дослідників пов'язує із гемодинамічними змінами, які мають місце при змодельованій патології. При цьому, адаптаційна перебудова досліджуваних судин зводилася в основному до структурних змін інтимальної мускулатури та формування м'язово-еластичних сфінктерів, які можуть блокувати та регулювати органний кровотік у патологічних умовах. Тривала зміненна гемодинаміка призводить до виражених альтеративних процесів у структурах артеріальних стінок і до поломки та зриву органного, тканинного та клітинного структурних гомеостазів.

ВИСНОВОК При пострезекційній легеневої гіпертензії та легеневого серця у лівому та правому шлуночках виникає виражена структурна перебудова артерій, яка характеризується формуванням адаптаційних процесів з утворенням м'язово-еластичної гіперплазії в інтимі та м'язово-еластичних сфінктерів і вираженими деструктивними процесами, які домінували у правому шлуночку та при право- та лівовінцевому типах кровопостачання.

Перспективи подальших досліджень Детальне усестороннє вивчення особливостей ремоделювання артерій легеневого серця є перспективною проблемою з метою їх урахування при діагностиці, корекції та профілактиці уражень міокарда.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зербіно Д. Д. Экологическая патология: проблема превентивной медицины. Концепция первичной профилактики / Д. Д. Зербіно // Мистецтво лікування. – 2014. – № 7–8. – С. 40–46.
2. Казанчян П. О. Диагностика и лечение патологической извитости сонных артерий / П. О. Казанчян, В. А. Попов, Е. Н. Гапонова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2001. – Т. 7, № 2. – С. 91–103.
3. Ковальський М. П. Архітектоніка дистальних гілок верхньої прямокишкової артерії в нижньоампулярному відділі прямої кишки / М. П. Ковальський, В. А. Діброва, Е. В. Цема // Клін. анатомія та опер. хірургія. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 6–10.
4. Кузик Ю. І. Патологічні звивистості внутрішньої сонної артерії: морфологічна характеристика / Ю. І. Кузик // Патологія. – 2014. – № 2. – С. 100–103.
5. Макаров М. А. Роль дисфункции эндотелия и регидности артерий в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / М. А. Макаров, С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2012. – № 3. – С. 74–80.
6. Норейко Б. В. Хроническое легочное сердце / Б. В. Норейко, С. Б. Норейко // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 9 (364). – С. 14–17.
7. Татарчук Л. В. Морфометричний аналіз ремодельованих камер серця після пульмонектомії / Л. В. Татарчук // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2011. – № 2 (15). – С. 123–126.
8. Чуйко Н. Я. Морфометричний аналіз патологічних змін в артеріях при метаболічному синдромі, ускладненому інсультом / Н. Я. Чуйко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – Т. 13, № 2 (48). – С. 151–157.
9. Адаптационные структуры артериального русла плода и плаценты в условиях хронической фетоплацентарной недостаточности / С. В. Шорманов / С. В. Шорманов, А. В. Павлов, А. Н. Гансбургский // Архив патологии. – 2014. – № 3. – С. 41–46.
10. La Barbera G. Anomalies of the extracranial internal carotid artery: anatomic-clinical and histologic study / G. La Barbera, I. Capella // International Angiology. – 2011. – Vol. 28. – P. 573–580.

Отримано 03.03.15

©О. І. Терлецька, О. Г. Мисаковець, О. І. Чупашко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ЗМІНИ БІОМАРКЕРІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, ІНДУКОВАНОГО ГІПОТИРЕОЇДНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ, ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ МЕТОДОМ ІНТЕРВАЛЬНОГО ГІПОКСИЧНОГО ТРЕНУВАННЯ

ЗМІНИ БІОМАРКЕРІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, ІНДУКОВАНОГО ГІПОТИРЕОЇДНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ, ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ МЕТОДОМ ІНТЕРВАЛЬНОГО ГІПОКСИЧНОГО ТРЕНУВАННЯ – У статті наведено дані результатів досліджень параметрів вільнорадикальних пероксидних реакцій у порівняльній взаємодії з ферментним компонентом системи антиоксидантного захисту в крові, тканинах міокарда та печінки тварин з експериментально модельованим гіпотиреозом. Показано односпрямований характер змін у системі пероксидне окиснення – антиоксидантний захист у всіх досліджуваних середовищах та позитивний коригуючий ефект застосування інтервального гіпоксичного тренування щодо аналізованих параметрів.

ИЗМЕНЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, ИНДУЦИРОВАННОГО ГИПОТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ, И КОРЕКЦИЯ ИХ МЕТОДОМ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ – В статье приведены данные результатов исследования параметров свободнорадикальных пероксидных реакций в сравнительном взаимодействии с ферментным компонентом системы антиоксидантной защиты в крови, тканях миокарда и печени животных с экспериментально моделированным гипотиреозом. Показан однонаправленный характер изменений в системе пероксидное окисление – антиоксидантная защита у всех исследуемых средах, а также положительный корригирующий эффект использования интервальной гипоксической тренировки касательно анализируемых параметров.

OXIDATIVE STRESS BIOMARKERS IN MILD HYPOTHYROID DYSFUNCTION, CORRECTED BY INTERMITTENT HYPOXIC TRAINING – The article presents parameters of free radical peroxide reactions which were investigated in comparative interaction with enzymatic antioxidant defense. The researches were conducted in rat blood, myocardium and liver tissues under condition of experimental hypothyroidism. The similar metabolic profile of changes was shown in all investigated media, and positive corrective effect of IHT was proved as well.

Ключові слова: оксидативний стрес, субклінічний гіпотиреоз, міокард, печінка, інтервальне гіпоксичне тренування.

Ключевые слова: оксидативный стресс, субклинический гипотиреоз, миокард, печень, интервальная гипоксическая тренировка.

Key words: oxidative stress, subclinical hypothyroidism, myocardium, liver, intermittent hypoxic training.

ВСТУП Симптоматична поліморфність донозологічних форм гіпотиреозу, імітація низки захворювань нетиреοїдного генезу, зазвичай, спричиняють труднощі у діагностичному пошуку, призводячи до хибної лікувальної тактики. Діагноз неманіфестних форм гіпофункції здебільшого є несвоечасним, оскільки на етапі доклінічного розвитку – симптоматична картина є вкрай неспецифічна. Згідно з сучасними уявленнями, оксидативний стрес є універсальним домінуючим медіатором у патогенезі захворювань, зокрема відомо, що його прояви супроводжують навіть ранні форми гіпотиреозу [1, 2]. Надлишкове утворення реактивних форм кисню або ж зниження антиоксидантного резерву, формуючи прооксидантний дисбаланс, модулюють системи внутрішньоклітинних сигнальних трансмісій, призводять до руйнування

біомембран та альтеративних змін білкової структури та функції [1, 3]. Відповідно, метою даного дослідження було з'ясувати детальні механізми впливу латентного дефіциту тиреοїдних гормонів на хід вільнорадикальних перетворень з урахуванням їх специфіки у крові, гомогенатах серця та печінки при експериментальному гіпотиреозі, а також довести можливість корекції змін інтервальним гіпоксичним тренуванням (ІГТ).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проводили на статевозрілих білих щурах-самцях масою 180–220 г відповідно до міжнародних вимог щодо гуманного ставлення до тварин. Експериментальний гіпотиреоз моделювали методом, запропонованим Е. С. - Детюк та співавт. (1979). Функціональну активність ЩЗ оцінювали за концентрацією тиреοїдних гормонів – трийодтироніну (T_3), тетраїодтироніну (T_4), тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові методом радіоімунного аналізу. Дослідження біомаркерів оксидативного стресу здійснювали у крові, гомогенатах міокарда та печінки. Окремим групам контрольних і дослідних тварин проводили ІГТ у наступному режимі: п'ятиразове піднімання тварин у барокамері на умовну висоту 3000 м. Умовне піднімання здійснювали поступово: перший день – на висоту 1000 м, другий – 2000 м і лише з третього дня – 3000 м. Тривалість гіпоксичної експозиції – 10 хв, перерви між сеансами гіпоксії – 15 хв, тривалість тренування – 10 днів, швидкість "підняття" – 20 м/с (Е. А. Коваленко, 1993). Рівень ПОЛ оцінювали за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) за допомогою методу Плацера в модифікації В. Б. Гаврилова, М. І. Мішкорудної, 1983; ТБК-активні продукти (ТБКАП) (Р. А. Тімірбулатов, Є. І. Селєзньов у модифікації М. Ф. Тимочка, В. Б. Мартинюк, С. М. Ковальчук, 1991). Досліджували активність ензимів системи антиоксидантного захисту (АОЗ) – глутатіонпероксидази (ГПО) (В. М. Моин, 1986), каталази (КАТ) (М. А. Королюк та співавт., 1988), супероксиддисмутази (СОД) (В. А. Костюк та ін., 1990).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Ми показали, що однією з патогенетично визначальних ланок відтвореної донозологічної форми гіпотиреозу є розвиток оксидативного стресу, що ініціює надмірну продукцію кисневих радикалів, активізацію механізмів ліпопероксидації. Це є пусковим фактором ураження клітинних та субклітинних структур зі змінами їх анатомо-функціональної організації. Зокрема, відзначено достовірне зростання ТБК-активних метаболітів у крові, що перевищує параметри норми на 27 %, ДК – на 46 %.

Ферментативний захист щодо активних метаболітів ПОЛ здійснюється у спосіб активації ензимів – СОД, КАТ, ГПО [1, 4, 5]. Відповідно, параметри прооксидантних реакцій трактували ми у взаємозв'язку із системою ферментів окисної протидії. Доведено зниження активності СОД – на 30,5 %, ГПО – на 37,1 %

щодо норми. Зафіксовано зменшення активності каталази як в сироватці, так і в цільній крові, відповідно на 24,8 та 20,9 % ($p < 0,05$).

Застосування курсового ІГТ у тварин із гіпотиреозом показало, що у цій групі щурів, як і у контрольній серії тварин із застосуванням ІГТ, зростає активність досліджуваних ферментів антирадикальної та антипероксидної дії стосовно дослідної серії нетренованих тварин.

Отримані результати узгоджуються з даними літературних джерел, згідно з якими позитивний коригуючий ефект ІГТ стосовно параметрів ПОЛ-АОА у крові експериментальних тварин пов'язаний із підвищенням потужності антиоксидантного захисту [3, 6].

Аналогічним до показників крові виявився характер змін досліджуваних параметрів системи ПОЛ-АОА у тканині міокарда дослідної групи (табл. 1). Зокрема, вміст ТБКАП у цій тканині при гіпотиреозі зростає щодо контрольних показників на 26,4 %, дієнових кон'югатів – на 87,2 %.

Інтенсифікацію процесів ліпопероксидації зафіксовано на тлі достовірного зниження активності всіх досліджуваних ферментів антиокиснювального захисту, відповідно ГПО – на 34,5 %, СОД – на 36,7 %, каталази – на 10 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

Щодо гомогенату печінки, ми спостерігали вірогідне зростання вмісту ТБК-активних продуктів проти контрольних величин, що у відсотковому вираженні становило 32,9 %. Рівень ДК нижчий стосовно контролю на 25,6 %, що можна пов'язувати з відносно високою щодо інших ферментів антиокисної дії активністю каталази, що за певних умов забезпечує пероксидазну реакцію [7, 8]. При цьому, значення решти параметрів антиоксидантного захисту знижені щодо норми, відповідно СОД – на 25,4 %, ГПО – на 30,2 %.

Важливо відзначити, що при оцінці загальної спрямованості змін у системі вільнорадикальних перетворень необхідно враховувати взаємозумовленість між вираженням активації про- та антиокиснювальних систем, оскільки мобілізація ферментів антиокисної дії визначається характером оксигеназних реакцій

та ступенем окиснення ліпопротеїнових структур клітинних та субклітинних мембран.

Наведене вище узгоджується з даними фахової літератури, якими засвідчено активацію процесів ліпопероксидації на тлі пригнічення активності окремих ланок антиоксидантного захисту в крові осіб із гіпотиреоїдною дисфункцією щитоподібної залози, а також у крові та досліджуваних тканинах експериментальних тварин [5, 8–10].

Застосування методу ІГТ суттєво змінювало хід метаболічних подій у системі біомаркерів оксидативного стресу. Стосовно міокарда, то використання методу в групі контрольних щурів знижувало вміст дієнових кон'югатів на 27,4 %. Це можна пов'язувати з вірогідною активацією ГПО (11,2 %), що є ферментом, який специфічно елімінує гідропероксидази [3]. Стосовно печінки, то дія методу ІГТ у контрольній групі тварин, як і у міокарді, достовірно знижує вміст ДК, що у відсотковому вираженні становить 17 %. Це реалізується на тлі незначного зростання активності ГПО та СОД. Найбільш істотними виявились зміни активності каталази, що є для печінки органоспецифічним ферментом антиоксидантного захисту. Вплив ІГТ у дослідній групі супроводжувався достовірним зниженням вмісту продуктів ліпопероксидації у тканині міокарда щодо щурів із модельованим гіпотиреозом без корекції. При цьому, рівень ТБК-АП практично сягає меж норми, ДК – вище від контрольних значень на 24 % проти 87 % у нетренованій дослідній групі ($p < 0,01$). Така метаболічна картина реалізується на фоні зростання активності основних ферментів антиоксидного захисту. Зокрема, до значень норми відновлюється активність ГПО та каталази. Активність СОД хоча і є нижчою від контролю на 13 %, однак зростає щодо дослідної нетренованої групи на 24 % ($p < 0,01$).

У печінці під дією ІГТ вміст ДК відновлюється, рівень ТБК-АП – вищий норми на 14 % проти 33 % у нетренованій групі ($p < 0,05$). У межах контрольних значень – активність каталази, СОД. На 18 % нижчою від контрольного рівня є лише ГПО-активність, проте щодо нетренованої дослідної групи вона збільшується на 12,5 % ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Вміст продуктів ПОЛ у міокарді щурів за умов гіпотиреозу ($M \pm m$; $n=8$)

Показник	Контроль	Контроль+ІГТ	Гіпотиреоз	Гіпотиреоз+ІГТ
ТБКАП (мкмоль/г)	968,99±83,27	903,80±68,12	1223,25±180,47*	1031,22±64,20
ДК (од. Е/г)	11,7±0,82	8,50±0,78*	21,9±1,4*	14,5±0,90*

Примітки: 1) * – вірогідність ($p < 0,05$) стосовно контролю;

2) • – вірогідність ($p < 0,05$) стосовно гіпотиреозу.

Таблиця 2. Показники антиоксидантного захисту в міокарді щурів за умов гіпотиреозу ($M \pm m$; $n=8$)

Показник	Контроль	Контроль+ІГТ	Гіпотиреоз	Гіпотиреоз+ІГТ
СОД (од. акт./мл·хв)	656,50±93,39	636,64±60,24	415,60±35,42*	573,80±44,16
ГПО (мкмоль GSH/г·хв)	2,67±0,20	2,97±0,18	1,75±0,14*	2,78±0,16
Каталаза (мкмоль H_2O_2 /мл·год)	4,52±0,32	4,37±0,20	4,08±0,35*	4,81±0,34•

Примітки: 1) * – вірогідність ($p < 0,05$) стосовно контролю;

2) • – вірогідність ($p < 0,05$) стосовно гіпотиреозу.

ВИСНОВКИ Відтворена нами модель гіпотиреоїдної дисфункції характеризувалась однотипним зростанням вмісту ТБК-активних продуктів у крові, гомогенатах тканини серця та печінки на фоні пригнічен-

ня активності основних ферментів антиокисної та антирадикальної дії. Вплив ІГТ призводив до достовірного зниження вмісту біомаркерів оксидативного стресу у всіх досліджуваних середовищах на фоні

зростання активності основних ферментів антиоксидантного захисту. Можна стверджувати, що коригуючий ефект ІГТ полягав у відновленні рівноваги в системі про- та антиоксидантних процесів.

Перспективи подальших досліджень Ранні форми гіпотиреозу супроводжуються змінами оксидативної метаболічної складової. У подальшому планується комплекс досліджень, що розширять уявлення щодо взаємодії киснезалежних реакцій та інших аспектів тиреоїдного дисгомеостазу, а також доповнять знання про клітинно-мембранні механізми реалізації ефектів тиреоїдних гормонів за умов донозологічного гіпотиреозу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. M. J. Coria. Serum oxidative stress parameters of women with hypothyroidism // M. J. Coria, A. I. Pastrón, M. S. Gimenez / *Acta Biomedica de l'Ateneo Parmense*. – 2009. – Vol. 80, № 2. – P. 135–139.
2. The impact of thyroid activity variations on some oxidizing-stress parameters in rats / M. Messarah, M. S. Boulakoud, A. Boumendjel [et al.] // *Comptes Rendus—Biologies*. – 2007. – Vol. 330, № 2. – P. 107–112.
3. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism / A. N. Torun, S. Kulaksizoglu, M. Kulaksizoglu [et al.] / *Clinical Endocrinology*. – 2009. – Vol. 70, № 3. – P. 469–474.
4. Evaluation of oxidative stress, the activities of paraoxonase and arylesterase in patients with subclinical hypothyroidism / E. Cebeci, F. Alibaz-Oner, M. Usta [et al.] // *Journal of Investigative Medicine*. – 2012. – Vol. 60. – P. 23–28.
5. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment / G. Baskol, H. Atmaca, F. Tanriverdi [et al.] // *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. – 2007. – Vol. 115, № 8. – P. 522–526.
6. Plasma thiobarbituric acid-reactive substance levels in subclinical hypothyroidism / L. Kebapcilar, B. Akinci, F. Bayraktar [et al.] / *Medical Principles and Practice*. – Vol. 16, № 6. – P. 432–436.
7. Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats // M. Messarah, A. Boumendjel, A. Chouabia [et al.] / *Experimental and Toxicologic Pathology*. – 2010. – Vol. 62, № 3. – P. 301–310.
8. Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress biomarkers in overt hypothyroidism / A. Santi, M. F. Duarte, R. N. Moresco [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2010. – Vol. 48, № 11. – P. 1635–1639.
9. Чупашко О. І. Різні форми експериментального гіпотиреозу: метаболічні критерії, перспективи доклінічної діагностики, прогнозування / О. І. Чупашко // *Клінічна та експериментальна патологія*. – 2012. – Т. XI, № 3, Ч. 1.
10. Gzhegotsky M. R. Metabolic profile in experimental mild hypothyrosis: possible risk factor for atherosclerosis / Gzhegotsky M. R., Chupashko O. I. : *Матеріали X Укр. біохім. з'їзду 13–17 вересня 2010 р., м. Одеса*. – Український біохімічний журнал. – 2010. – № 82, № 4 (додаток 2). – С. 58.

Отримано 02.02.15

ОСОБЛИВОСТІ ЛОКАЛЬНИХ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ТОВСТОЇ КИШКИ ПРИ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ

ОСОБЛИВОСТІ ЛОКАЛЬНИХ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ТОВСТОЇ КИШКИ ПРИ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ – Досліджували локальні імунні реакції товстої кишки при токсичному гепатиті. Спостерігали напруження та нестабільність локальних імунних реакцій у слизовій оболонці товстої кишки. Це свідчить про зниження захисного бар'єра і виникнення запального процесу в товстій кишці.

ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНЫХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ – Исследовали локальные иммунные реакции толстой кишки при токсическом гепатите. Наблюдали напряженность и нестабильность локальных иммунных реакций в слизистой оболочке толстой кишки. Это свидетельствует о снижении защитного барьера и возникновения воспалительного процесса в толстой кишке.

FEATURES OF LOCAL IMMUNE RESPONSES IN THE MUCOSA OF THE COLON WITH TOXIC HEPATITIS – The research deals with the local immune reactions in the large intestine at toxic hepatitis. The tension and instability of the local immune responses in mucosa of the large intestine were observed. This indicates a decrease in protective barrier and inflammation in the large intestine.

Ключові слова: токсичний гепатит, товста кишка, локальні імунні реакції.

Ключевые слова: токсический гепатит, толстая кишка, локальные иммунные реакции.

Key words: toxic hepatitis, large intestine, local immune responses.

ВСТУП За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, хвороби органів травлення є одними з найпоширеніших у світі, займають третє місце після захворювань серцево-судинної системи та онкологічних патологій [3, 7, 10, 14]. Поширенню гастроентерологічних захворювань сприяють такі чинники: нерациональне харчування, забруднення довкілля, неконтрольоване вживання медикаментів, зростання наркоманії, алкоголізму, стреси, хімізація усіх сфер життєдіяльності людини [1, 2, 8, 9, 13]. За останні десятиріччя спостерігається значний ріст хронічних запальних захворювань товстої кишки. Слід відмітити, що тісний анатомічний і функціональний зв'язок органів травлення зумовлюють розвиток поєднаних патологій [5, 6].

На даний час не всі питання поєднаних патологій органів травної системи достатньо вивчено, що привертає до себе увагу вчених. Розвиток запальних змін в кишках супроводжується імунними порушен-

нями, які зумовлюють хронізацію і прогресування захворювання.

Метою роботи було дослідження локальних імунних реакцій в слизовій оболонці товстої кишки в нормі і при токсичному гепатиті.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В експерименті використано 62 статевозрілих щурів-самців, яких поділили на 4 групи: першу групу склали 15 здорових тварин, другу – 17 щурів з токсичним гепатитом, який спостерігали 2 доби, третю – 14 щурів з токсичним гепатитом, який спостерігали 7 діб, четверту – 16 тварин із токсичним гепатитом, що спостерігали 14 діб. Токсичний гепатит моделювали внутрішньошлунковим введенням чотирихлористого вуглецю. Евтаназію дослідних тварин здійснювали кровопусканням в умовах тіопентал-натрієвого наркозу. Вирізували шматочки товстої кишки, які фіксували 10 % нейтральним розчином формаліну, і після проведення через етилові спирти зростаючої концентрації поміщали в парафін. Мікротомні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином, за ван Гізон, Маллорі, Вейгертом. Для визначення плазматичних клітин з Ig A, M, G, E мікротомні зрізи товстої кишки обробляли моноспецифічними сироватками проти вказаних класів імуноглобулінів, кон'югованих з ізотіоціанатом флюоресцеїну, застосовуючи прямий метод Кунса з відповідними контролями [4, 7, 8]. Зрізи досліджували за допомогою люмінесцентного мікроскопа "Люмам Р-8". У люмінесцентному світлі підраховували плазматичні клітини, які давали специфічне світіння на 1 мм слизової оболонки досліджуваного органа. Визначення секреторного Ig A (slg A) у слизовій оболонці проводили методом радіальної імунодифузії за допомогою специфічної сироватки проти slg A [7, 9]. Отримані результати обробляли статистично. Різницю між порівнюваними морфометричними параметрами визначали за критерієм Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Досліджено локальні імунні реакції у слизовій оболонці товстої кишки при змодельованому токсичному гепатиті. Показники, отримані при цьому, представлені в таблиці.

Результати досліджень локальних імунних реакцій у непошкодженій товстій кишці показали, що у слизовій оболонці даного органа зустрічаються плазма-

Таблиця. Локальні імунні реакції в слизовій оболонці товстої кишки експериментальних тварин (M±m)

Показник	Група спостереження			
	контрольна	перша, 2 доба	друга, 7 доба	третя, 14 доба
Плазматичні клітини з Ig A	310,4±9,3	341,4±9,6*	389,5±9,9**	305,3±8,7*
Плазматичні клітини з Ig M	187,3±4,8	225,3±5,4**	338,20±9,3***	290,4±7,5***
Плазматичні клітини з Ig G	75,8±1,8	87,2±1,8**	125,1±3,3***	110,5±2,7***
Плазматичні клітини з Ig E	28,60±0,69	33,90±0,81**	37,18±0,90	34,50±0,84**
Рівень секреторного імуноглобуліну A, г/л	0,720±0,018	0,790±0,018*	0,960±0,024***	0,810±0,021*

Примітки: 1) * – p<0,05;

2) ** – p<0,01;

3) *** – p<0,001 – величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних.

тичні клітини з основними класами імуноглобулінів (Ig A, Ig M, Ig G), а також плазмоцити з Ig E. Встановлено, що при цьому кількість плазматичних клітин з Ig A виявилася найбільшою, дещо менше цих клітин відмічалася з Ig M, ще менше з Ig G. Плазмоцитів з Ig E у слизовій оболонці неураженої товстої кишки було найменше. У гомогенатах слизової оболонки досліджуваного органа спостерігалася помірна кількість секреторного Ig A.

З результатів імуноморфологічних досліджень встановлено, що вже на другу добу змодельованого токсичного гепатиту локальні імунні реакції у слизовій оболонці товстої кишки суттєво змінювалися. При цьому число плазматичних клітин з Ig A зросло майже на 10,0 %, кількість клітин з Ig M – на 20,3 %, з Ig G – на 15,0 %, а з Ig E – на 18,5 %. Рівень sIg A у даних умовах експерименту збільшився на 9,7 %.

З результатів досліджень зрозуміло, що локальні імунні реакції у слизовій оболонці товстої кишки при змодельованому токсичному гепатиті у більшому ступені були змінили на сьому добу досліді. В даних експериментальних умовах число плазматичних клітин з Ig A у слизовій оболонці товстої кишки зросло з $310,4 \pm 9,3$ до $389,5 \pm 9,9$, тобто на 25,5 %. Наведені цифрові дані також статистично достовірно ($p < 0,01$) відрізнялися між собою. На сьому добу токсичного гепатиту кількість плазмоцитів з Ig M у слизовій оболонці товстої кишки збільшилася з $187,3 \pm 4,8$ до $338,20 \pm 9,3$. Варто зазначити, що між наведеними показниками існувала суттєва різниця ($p < 0,001$). При цьому, останній показник перевищував попередній у 1,8 раза.

З проведених вивчень локальних імунних реакцій видно, що на сьому добу досліді число плазматичних клітин з Ig G у слизовій оболонці досліджуваного органа досягло $125,1 \pm 3,3$. Варто вказати, що дана цифрова величина перевищувала аналогічну контрольну в 1,7 раза і статистично достовірно ($p < 0,001$) від неї ($75,8 \pm 1,8$) відрізнялася. Кількість плазматичних клітин з Ig E у слизовій оболонці товстої кишки на сьому добу досліді дорівнювала $37,18 \pm 0,90$. Встановлено, що даний показник з високим ступенем достовірності ($p < 0,001$) перевищував такий самий контрольний ($28,60 \pm 0,69$) у 1,3 раза.

Рівень секреторного імуноглобуліну в слизовій оболонці товстої кишки на сьому добу досліді виявився збільшеним на 33,3 %. При визначенні різниці між наведеними цифровими величинами встановлено, що коефіцієнт Стьюдента при цьому дорівнював 8,0, що вказувало на суттєву різницю між наведеними ($p < 0,001$) показниками. Встановлені та проаналізовані імуноморфологічні показники свідчать, що найбільш виражену диспропорційність та незбалансованість імунних реакцій виявлено на сьому добу експерименту. Так, кількість плазматичних клітин у слизовій оболонці товстої кишки збільшилася на 25,5 % порівняно з Ig M – на 80,56 %, з Ig G – на 65,0 %, а з Ig E – на 30,0 %. Рівень sIg A при цьому виявився збільшеним на 33,3 %.

На чотирнадцяту добу локальні імунні реакції були менш вираженими порівняно з попередніми.

Отримані та проаналізовані показники свідчать, що при токсичному гепатиті істотно змінюються ло-

кальні імунні реакції, що підтверджувалося нерівномірною, диспропорційною зміною числа плазматичних клітин, що продукують основні класи імуноглобулінів (Ig A, Ig M, Ig G) та секреторного імуноглобуліну A. Знайдені процеси свідчили про напруженість та неповноцінність локальних імунних реакцій у слизовій оболонці товстої кишки при токсичному гепатиті.

Більшість дослідників вважає, що важливою ланкою локального імунного гомеостазу травної трубки є sIg A, який забезпечує “першу лінію імунного захисту” слизової оболонки від агресивної дії різних пошкоджувальних факторів. Зниження концентрації sIg A свідчить про суттєве порушення вказаного бар’єра захисту [5, 6, 12]. В проведених дослідженнях не спостерігали зниження рівня sIg A у слизовій оболонці товстої кишки у різні строки токсичного гепатиту, проте відмічалася нерівномірне, диспропорційне збільшення кількості плазматичних клітин з Ig A, M, G, E у вказаній оболонці досліджуваного органа.

Деякі автори також вважають, що стабільності співвідношень між плазматичними клітинами з Ig A, Ig M, Ig G у слизових оболонках дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту належить основна роль у формуванні їх резистентності до різних пошкоджень і разом з sIg A вони створюють повноцінний локальний імунний гомеостаз. Виявлені нерівномірність та диспропорційність змін плазматичних клітин з основними класами імуноглобулінів (Ig A, Ig M, Ig G) у різні строки токсичного гепатиту свідчили про суттєві порушення вказаних співвідношень, що вказувало на напруження та нестабільність локальних імунних реакцій у слизовій оболонці товстої кишки [4, 7, 11, 12]. Імуноглобулінам належить важлива захисна функція, завдяки їм зменшується антигенна активність чужорідних речовин, антигенів, мікробів, що проникли в кишку. Імуноглобуліни істотно впливають та регулюють біоценоз кишків [2, 5, 6, 14].

Варто також зазначити, що ступінь порушень співвідношень між плазматичними клітинами з основними класами імуноглобулінів (Ig A, Ig M, Ig G) корелював з вираженням структурної перебудови стінки товстої кишки при токсичному гепатиті, судинними розладами, дистрофічними, некробіотичними, інфільтративними процесами в ній.

ВИСНОВКИ 1. У слизовій оболонці товстої кишки при токсичному ураженні печінки спостерігаються напруженість та нестабільність локальних імунних реакцій, які на сьому добу експерименту характеризуються незбалансованим, диспропорційним збільшенням плазматичних клітин з Ig A на 25,5 %, з Ig M – на 80,5 %, з Ig G – на 65,0 %, з Ig E – на 33,0 %, рівня sIg A – на 33,3 %. Ступінь локальних імунних змін корелює з глибиною та поширенням патогістологічних пошкоджень досліджуваного органа.

2. Найвираженішу диспропорційність та незбалансованість імунних реакцій виявлено на сьому добу експерименту.

Перспективи подальших досліджень Зміни локальних імунних реакцій у товстій кишці при токсичному гепатиті потребують подальшого дослідження для врахування їх у практичній медицині при профілактиці, діагностиці та корекції вказаної патології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
2. Гнатюк М. С. Локальні імунні процеси в товстій кишці при токсичному коліті / М. С. Гнатюк, Л. Н. Рибіцька // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2001. – Вип. 4(36). – С. 139–145.
3. Голубчиков М. В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення / М. В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 1. – С. 17–20.
4. Дударь Л. В. Оценка состояния местной иммунной реакции слизистой оболочки толстой кишки у больных неспецифическим язвенным колитом / Л. В. Дударь, Н. Г. Бычкова // Врачебное дело. – 1994. – № 1. – С. 81–83.
5. Іванова С. А. Особливості функціонування імунних факторів шлунково-кишкового тракту / С. А. Іванова // Вісник наукових досліджень. – 2001. – № 4. – С. 58–59.
6. Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия интерлейкина-1 β . Усиление функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов человека в очаге воспаления под влиянием интерлейкина-1 β / Е. А. Варюшина, В. Г. Конусова, А. С. Симбирцев [и др.] // Иммунология. – 2000. – № 3. – С. 18–21.
7. Кімакович В. Й. Імунна система шлунково-кишкового тракту в нормі та патології / В. Й. Кімакович, В. В. Чоп'як, О. В. Бродик. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. – 100 с.
8. Лісничук Н. Є. Динаміка місцевих імунних реакцій клубової кишки білих щурів з експериментальним панкреатитом / Н. Є. Лісничук // Вісник проблем біології і медицини. – 2006. – № 2. – С. 120–122.
9. Лісничук Н. Є. Імунопатологічні зміни при свинцевому коліті та їх медикаментозна корекція : експериментальне дослідження / Н. Є. Лісничук, М. С. Гнатюк // Наукові записки Тернопільського педуніверситету. Серія біологія. – 2000. – № 2(9). – С. 36–42.
10. Мацукатова Б. О. Системные проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей / Б. О. Мацукатова, С. И. Эрдес, М. А. Ратникова // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 2. – С. 58–56.
11. Нестерова И. В. Особенности строения и функционирования иммунной системы желудочно-кишечного тракта / И. В. Нестерова, И. Н. Швыдченко // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 282–292.
12. Ногаллер А. М. Иммунная реактивность и аутоиммунные нарушения у больных с заболеваниями органов пищеварения / А. М. Ногаллер // Клин. мед. – 2001. – № 10. – С. 50–54.
13. Потапнев М. П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами / М. П. Потапнев // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 237–243.
14. Федосеева О. В. Иммуноморфологические закономерности клеточной организации лимфоидных узелков толстой кишки человека в онтогенезе / О. В. Федосеева, В. К. Сырцов // Морфологічний стан тканин і органів систем організму в нормі та патології. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 182–183.

Отримано 09.02.15

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

ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ НАТРІЮ ХЛОРИДУ НА ОРГАНІЗМ ПІДДОСЛІДНИХ ТВАРИН В УМОВАХ ГОСТРОГО САНІТАРНО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДУ

ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ НАТРІЮ ХЛОРИДУ НА ОРГАНІЗМ ПІДДОСЛІДНИХ ТВАРИН В УМОВАХ ГОСТРОГО САНІТАРНО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДУ – Вивчено токсичність натрію хлориду на організм піддослідних тварин в умовах гострого санітарно-токсикологічного дослідження. Досліджено морфологічні зміни в печінці та нирках у білих щурів при вживанні питної води з різними концентраціями іонів натрію.

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ НАТРИЯ ХЛОРИДА НА ОРГАНИЗМ ПОДОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО САНИТАРНО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ – Изучено токсичность натрия хлорида на организм подопытных животных в условиях острого санитарно-токсикологического исследования. Исследовано морфологические изменения в печени и почках у белых крыс при употреблении питьевой воды с различными концентрациями ионов натрия.

DETERMINATION OF TOXICITY OF NATRIUM CHLORIDE INTO ORGANISM OF EXPERIMENTAL ANIMALS IN CONDITION OF ACUTE SANITARIUM-TOXICOLOGY EXPERIMENTS – There was determined toxicity of natrium chloride into organism of experimental animals in condition of acute sanitarium-toxicology experiment. Morphological changes in the liver and kidneys of white rats during drinking water usage with different concentration of natrium ions were researched.

Ключові слова: нирки, печінка, натрію хлорид, питна вода.

Ключевые слова: почки, печень, натрия хлорид, питьевая вода.

Key words: kidneys, liver, natrium chloride, drinking water.

ВСТУП З літератури відомо, що натрію хлорид належить до речовин середнього класу токсичності (3 клас) [4]. Це в своїх досліджах підтверджують Е. І. Любліна і Е. А. Дворкін, які встановили, що ЛД₅₀ для

щурів при введенні в шлунок, становить 3000,0 мг/кг. За існуючою тепер класифікацією всі речовини ЛД₅₀, яких понад 1000 мг/кг, відносяться до малотоксичних. Щоб вибрати дозу натрію хлориду для подальшого експерименту, ми вирішили експрес-методом ще раз визначити середньосмертельну дозу цієї речовини [1]. Тому метою нашого дослідження було вивчення токсичності натрію хлориду на організм білих щурів в умовах гострого санітарно-токсикологічного дослідження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для дослідження було взято 9 білих щурів (по 3 щури в кожній групі). Цю кількість тварин достатньо для одержання достовірних результатів у більшості дослідів. Після зважування тварин розраховували, згідно з рекомендаціями, та готували водний розчин натрію хлориду певної концентрації і вводили в шлунок щурам у таких дозах: першій групі – 3060,0 мг/дм³, другій групі – 3430,0 мг/дм³, третій групі – 3850 мг/дм³. Результати дослідження представлено в таблиці 1.

Розрахунок ЛД₅₀ проводили, згідно з приведеної в статті таблиці, побудованої Б. М. Штабським та співавт. При цьому було використано рівняння прямої з кутовим коефіцієнтом: $Y=AX+B$, де

Y – ефект (E), виражений у відсотках летальності;

X – доза (D);

A – кутовий коефіцієнт;

B – вільний член.

Далі, за таблицею “ЛД₅₀ і їх довірчі межі” на перетині горизонтального рядку, що відповідає отриманим результатам, і вертикальної колонки, яка відповідає першій із досліджених доз, знаходили величини ЛД₅₀ і її довірчі межі – 3060,0 (2480±3630) мг/кг.

Таблиця 1. Динаміка загибелі білих щурів-самок після введення в шлунок натрію хлориду

Дози, мг/кг	Кількість тварин	Ефект дії	Термін спостереження, доби				Кількість загиблих тварин
			1	2	3	15	
3060,0	1	1/0	0	0	0	0	0
3060,0	1	1/0	0	0	0	0	0
3060,0	1	1/1	1	0	0	0	1
3430,0	1	1/0	0	0	0	0	0
3430,0	1	1/1	0	0	0	0	1
3430,0	1	1/1	1	0	0	0	1
3850,0	1	1/1	1	0	0	0	1
3850,0	1	1/1	1	0	0	0	1
3850,0	1	1/0	0	0	0	0	0

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При гострому отруєнні у білих щурів через 10–15 хв після введення в шлунок спостерігалася збудження. Через 20–30 хв після затравки була друга стадія – стадія пригнічення: у тварин розвивалася м'язова слабкість, адинамія, тварини збивалися в куток клітки, на подразник майже не реагували. Потім дихання стало рідшим, наростав ціаноз видимих слизових оболонок, лапок, з'являлися судомні посмикування, тварини приймали бокове положення, з'являлося самовільне сечовиділення, конвульсивні судоми і наступала

смерть. Тварини гинули протягом однієї години після введення препарату. В щурів, які залишалися живими, поступово покращувався загальний стан і на 3–4 добу вони практично не відрізнялися від контрольних.

У тварин, які загинули, при гістоморфологічних дослідженнях відмічалася збільшення в розмірах печінки, нирок із повнокровними судинами.

При гістоморфологічних дослідженнях у паренхіматозних органах виявлено виражене повнокров'я судин мікроциркуляторного русла і виражену зернистість клітин. У печінці відмічалася розширені, по-

внокровні судини, крововиливи, дистрофічні, некробіотичні зміни гепатоцитів, інфільтрація і набряк строми та явища периваскулярного набряку (рис. 1).

У печінці місцями розширення судин, периваскулярний і стромальний набряк, невеликі клітинні інфільтрати, в гепатоцитах явища білкової дистрофії, зниження вмісту глікогену.

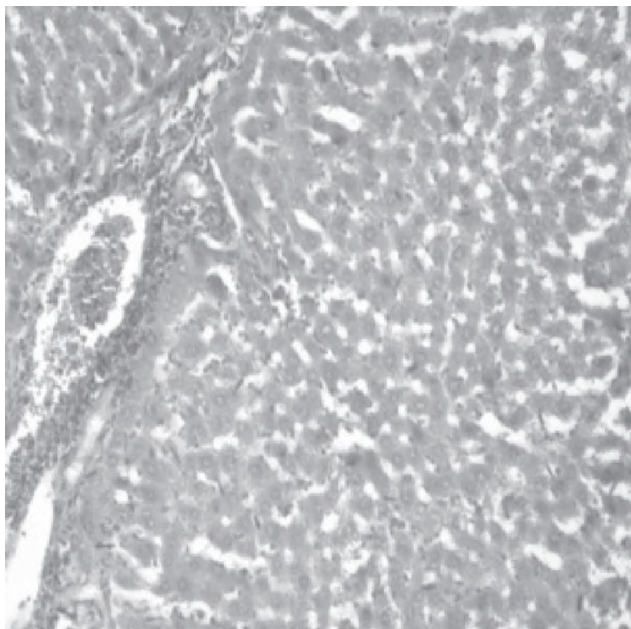


Рис. 1. Часточкова структура печінки збережена. Розширені й повнокровні центральні вени, помірна лімфо-гістоцитарна інфільтрація строми в печінці білого щура при введенні токсичної дози натрію хлориду. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 140$.

У нирках повнокров'я судин більш за все відмічалось в кірковій зоні, місцями клітини епітелію звивистих канальців збільшені в розмірах, мають зернисту цитоплазму, контури меж між ними не чіткі (рис. 2).

Помірно виражене мутне набухання, стромальний і перигломерулярний набряк, дистрофія нефроцитів у нирці білого щура при введенні токсичної дози натрію хлориду. Дистрофічні та некробіотичні зміни нефроцитів, стромальний набряк у нирці білого щура.

Через 15 днів після закінчення дослідження з числа тварин, що вижили. Виражених структурних змін з боку внутрішніх органів не спостерігалось.

Спостереження за станом тварин проводили протягом 14 діб. При цьому смертельних випадків не відмічалось. Одержані дані дозволили нам вирахувати індекс кумуляції. Індекс кумуляції (I кум.) розраховували за Б. М. Штабським з урахуванням кількості загинув тварин в умовах гострого дослідження протягом першої доби і протягом усього періоду спостереження.

Індекс кумуляції розраховували за такого формулою:

$$I \text{ кум.} = 1 - \frac{D_2}{D_1}$$

де I кум. – індекс кумуляції;

D_1 – смертність тварин за першу добу;

D_2 – смертність тварин протягом 14 діб.

Загибель тварин протягом усього періоду спостереження (D_2) дорівнювала смертності тварин за першу добу (D_1)

$$I \text{ кум.} = 1 - 221 / 221 = 0$$

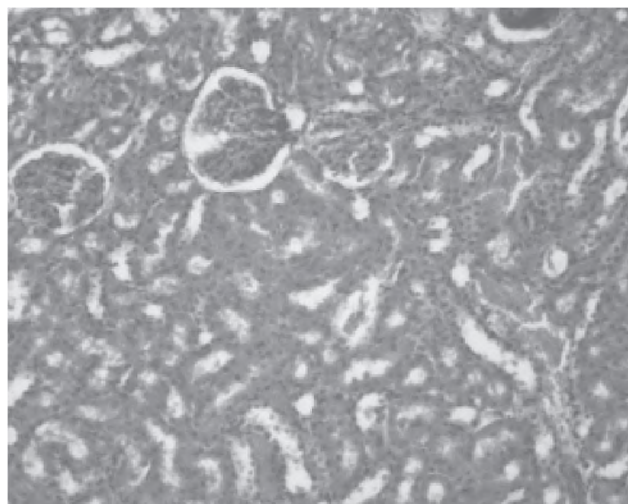


Рис. 2. Структура нирки білого щура при введенні токсичної дози натрію хлориду. Виражені гострі розлади кровообігу в строми органа, набряк клубочків. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 160$.

Таким чином, індекс кумуляції, розрахований за формулою, свідчить, що натрію хлорид кумулятивною здатністю не володіє.

ВИСНОВКИ 1. Виходячи з результатів проведених дослідів, можна зробити висновок, що препарат за показниками гострої токсичності, згідно з існуючою класифікацією, можна віднести до малотоксичних речовин (4-й клас токсичності).

2. В умовах гострого дослідження тварини гинули внаслідок поліорганної недостатності.

3. Насичені водні розчини натрію хлориду на слизові та шкірні покриви впливу не проявляли і сенсибілізуючими властивостями не володіли.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гігієнічні проблеми України на рубежі століть / А. М. Сердюк // Гігієнічна наука і практика на рубежі століть : XIV з'їзд гігієністів України: матеріали ; під ред. Ю. І. Кундієва, А. М. Сердюка, Є. Г. Гончарука, О. В. Лопушенка. – Дніпропетровськ : АРТ-ПРЕС, 2004. – С. 30–33.
2. Прокопов В. О. Першочергові задачі гігієни у сфері питної води та питного водопостачання, спрямовані на виконання загальнодержавної програми "Питна вода України" / В. О. Прокопов // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України. – 2006. – С. 26–27.
3. Сердюк А. М. Екологічна ситуація в Україні і здоров'я людини: теперішній стан та шляхи профілактики / А. М. Сердюк // Журнал Академії медичних наук. – 1997. – № 2. – С. 218–230.
4. Вплив води з різними комбінаціями натрію і калію на вуглеводний обмін в організмі білих щурів / В. В. Лотоцький, В. А. Кондратюк, О. В. Лотоцька [та ін.] // Вісник наукових досліджень. – 2008. – № 1. – С. 80–83.
5. Прокопов В. О. Розробка національних стандартів на водопровідну та фасовану питну воду – шлях до покращення стану питного водопостачання населення / В. О. Прокопов, О. В. Зоріна, С. І. Загайський // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України. – К., 2007. – С. 15–16.
6. Гончарук В. В. Проблеми забезпечення населення України питною водою / В. В. Гончарук, В. Ф. Скубченко // Колега. – 2001. – № 3. – С. 11–14.
7. Зайцева О. В. Оценка экономического ущерба от загрязнения водоемов / О. В. Зайцева, Ю. К. Резуненко // Довкілля та здоров'я. – 2001. – № 1 (16). – С. 60–63.

Отримано 05.02.15

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА ЗНЕБОЛЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ІБУПРОФЕНУ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ВІНБОРОНОМ НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ В ЩУРИВ

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА ЗНЕБОЛЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ІБУПРОФЕНУ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ВІНБОРОНОМ НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ В ЩУРИВ – Експериментально встановлено, що комбінації ібупрофену з вінбороном характерна більша за величиною протизапальна та знеболювальна дія при ад'ювантному артриті у щурів, ніж при монотерапії вказаним антифлогістиком, за рахунок потенціювання фармакологічних ефектів обох препаратів. Крім того, зазначена комбінація сприяє підвищенню безпечності ібупрофену.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОВОПАЛИТЕЛЬНОЇ І ОБЕЗБОЛЮВАЮЩОЇ АКТИВНОСТІ ІБУПРОФЕНА І ЕГО КОМБІНАЦІЇ С ВІНБОРОНОМ НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ У КРИС – Експериментально встановлено, що комбінації ібупрофену з вінбороном характерне більше по величині протизапальне і знеболювальне дія при ад'ювантному артриті у крыс, чем при монотерапии указанным антифлогістиком, благодаря потенцированию фармакологических эффектов обоих препаратов. Кроме того, указанная комбинация способствует повышению безопасности ибупрофена.

CHARACTERISTICS OF ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGESIC ACTIVITY OF IBUPROFEN AND ITS COMBINATION WITH VINBORON ON THE MODEL OF ADJUVANT ARTHRITIS IN RATS – There was experimentally found that the combination of ibuprofen and vinboron inherent larger in size inflammatory and analgesic action in adjuvant arthritis in rats than monotherapy specified non-steroidal anti-inflammatory drug, through potentiation of the pharmacological effects of both drugs. Also it was mentioned that combination improves safety of ibuprofen.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, ад'ювантний артрит, ібупрофен, вінборон, протизапальна активність, знеболювальна активність.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, адьювантный артрит, ибупрофен, винборон, противовоспалительная активность, обезболивающая активность.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drug, adjuvant arthritis, ibuprofen, vinboron, anti-inflammatory activity, analgesic activity.

ВСТУП Відомо, що нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) володіють протизапальною дією широкого спектра – вони здатні зменшувати прояв запальної реакції будь-якої етіології, локалізації та будь-якого характеру перебігу, пригнічуючи як процеси ексудації при гострому запаленні, так і проліферативну активність фібробластів при хронічному запаленні [7, 25, 26]. Розвиток запального процесу зумовлюється медіаторами, вільними радикалами та пероксидами, місцевою гіпоксією, ацидозом та підвищенням осмотичного й онкотичного тиску у вогнищі патологічного процесу. Вивільнення арахідонової кислоти з фосфоліпідів клітинних мембран та її подальше перетворення за циклооксигеназним чи ліпооксигеназним шляхом виступає основним компонентом патогенезу запалення. Саме здатність порушувати каскад арахідонової кислоти шляхом інгібування ферменту циклооксигенази (ЦОГ) зумовлює протизапальну дію всіх НПЗЗ [3, 5, 7, 9].

Проте для всіх представників зазначеного класу лікарських засобів є характерними так звані клас-

специфічні побічні ефекти. Вони безпосередньо пов'язані з основним механізмом дії НПЗЗ, а саме, з пригніченням синтезу простагландинів із цитопротекторними властивостями і виникненням внаслідок цього ульцерогенності [8, 10, 14, 16, 17, 24, 27, 28]. Тому одним із актуальних завдань фармакотерапії НПЗЗ є підвищення їх безпечності.

Серед існуючих НПЗЗ нашу увагу привернув ібупрофен. На нашу думку, комбіноване застосування ібупрофену з вінбороном – новим вітчизняним спазмолітиком із політропними фармакологічними властивостями дозволить покращити профіль безпечності вказаного нестероїдного антифлогістика та підвищить його ефективність [1, 21, 29].

Метою роботи було дати порівняльну оцінку лікувальної дії ібупрофену та його комбінації з вінбороном при ад'ювантному артриті у щурів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проведено на 28 статевозрілих щурах-самцях, яких поділили на 4 групи: перша – інтактні щури (n=7), друга – щури зі змодельованим АА без лікування (контроль), третя – щури з АА (n=7), ліковані ібупрофеном (218 мг/кг, внутрішньошкірно), четверта – щури з АА (n=7), ліковані ібупрофеном внутрішньошкірно (218 мг/кг) в комбінації з вінбороном (11 мг/кг, внутрішньошкірно). Вінборон, розчинений у 0,9 % розчині NaCl, вводили за 60 хв до введення ібупрофену. Ібупрофен вводили внутрішньошлунково у вигляді завису на 3 % крохмальному слизі двічі на добу (109 мг/кг на один прийом). Вказані препарати застосовували в середньотерапевтичних дозах для людини, запозичених з літератури [13, 29]. Перерахунок препаратів з дози людини на щурів здійснювали із використанням коефіцієнта видової чутливості за Ю. Р. Риболовцевим [19].

АА моделювали шляхом субплантарного введення повного ад'юванту Фрейнда в задню праву лапку з розрахунку 0,1 мл на щура ("Доклінічні дослідження" за ред. О. В. Стефанова, 2002). День введення ад'юванту вважали як "0" день експерименту. Максимальний прояв місцевої запальної реакції, яка супроводжувалась значним збільшенням об'єму кінцівки, визначався на 12–14 добу [6, 30], далі активність запального процесу поступово зменшувалась. Лікування АА проводилось з 14 по 28 день шляхом внутрішньошлункового введення досліджуваних препаратів. Початок введення лікарських засобів відповідав максимальній запальній реакції. Оцінку ефективності лікування проводили на 28 добу експерименту [20, 22, 25, 30].

Розвиток запальної реакції оцінювали за динамікою товщини лапки, яку вимірювали за допомогою механічного онкометра за О. С. Захаревським [18, 30]. Дослідження проводили до введення ад'юванту (1 доба), на 14 та 28 доби експерименту.

Аналгетичну активність оцінювали за значенням порогу больової чутливості. Больову реакцію викли-

кали шляхом електроімпульсного подразнення слизової оболонки прямої кишки від лабораторного електроімпульсного стимулятора ЕСЛ-1.

Протягом дослідження контролювали динаміку маси тіла та показники летальності щурів у кожній групі.

Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента на комп'ютері за допомогою програм "MS Excel 2007". Достовірними вважали зміни при рівні вірогідності 95 % ($p \leq 0,05$) [11].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Проведене дослідження показало (табл. 1), що введення повного ад'юванту Фрейнда тваринам контрольної групи призвело до розвитку вираженої запальної реакції, на що вказувало зростання товщини лапки на 68,5 % на 14 добу експерименту відносно початкового показника (1 день). На 28 день у контрольній групі відмічалось незначне зменшення запальної реакції на 6,2 % відносно 14 дня експерименту.

У третій групі (АА, лікований ібупрофеном) про розвиток запальної реакції свідчило статистично вірогідне збільшення на 14 добу товщини пошкодженої кінцівки на 72,4 % відносно початкового показника. Однак на 28 добу експерименту введення ібупрофену тваринам даної групи привело до значного зменшення запальної реакції в пошкодженій кінцівці на 29,6 % відносно 14 дня експерименту. Крім того, про виражену протизапальну активність ібупрофену свідчило статистично вірогідне зменшення запальної реакції в пошкодженій кінцівці порівняно з контрольною групою (на 23,4 %) у ті ж терміни лікування (28 день). Це вказує на виражену протизапальну активність вказаного нестероїдного антифлогістика, що зіставляється з літературними даними [12, 13, 23].

Лікування АА комбінацією ібупрофену з вінбороном привело до ще більш вираженої протизапальної дії обох препаратів. Про це свідчила більш виражена динаміка протизапальної дії ібупрофену в комбінації з вінбороном у пошкодженій кінцівці на 28 добу лікування, порівняно з 14 днем, а саме, відмічалось зменшення товщини пошкодженої кінцівки на 35,9 %. Крім того, ми встановили, що товщина лапки у щурів досліджуваної групи статистично вірогідно зменшилась на 6,3 % відносно монотерапії ібупрофеном та відносно контрольної групи на 29,7 % в той самий термін лікування (28 день). Це свідчить про високу протизапальну активність вінборону та показує доцільність включення його до складу комплексної терапії ібупрофеном у лікуванні хронічних дегенеративних захворювань сполучної тканини з метою потенціювання протизапальної активності обох препаратів.

Разом із дослідженням протизапальної активності препаратів ми визначали їх анальгетичну дію (табл. 2) за динамікою ПБЧ. Так, встановили, що введення повного ад'юванту Фрейнда тваринам контрольної групи привело до статистично вірогідного зменшення ПБЧ на 14 добу експерименту на 18,6 %, а на 28 добу – на 24,6 % відносно початкового показника.

Таблиця 1. Вплив ібупрофену та його комбінації з вінбороном на величину набряку пошкодженої кінцівки у щурів з АА ($M \pm m$, $n=7$)

Умова досліджу	n	Товщина кінцівки, мм			Летальність
		1 день початковий показник (до моделювання АА)	14 день (% відносно 1 дня)	28 день (% відносно 14 дня)	
I група Інтакт	7	4,23±0,09	4,47±0,11 (+5,7 %)	4,64±0,12 (+3,8 %)	–
II група (АА) Контроль	7	5,17±0,26	8,71±0,28 ^{o*} (+68,5 %)	8,17±0,38 ^{o*} (-6,2 %)	–
III група АА +Ібупрофен	7	4,71±0,15*	8,13±0,07* (+72,4 %)	5,72±0,07* (-29,6 %)	2 (28,6 %)
IV група АА+Ібупрофен+Вінборон	7	4,57±0,24*	7,96±0,18** (+74,1 %)	5,10±0,12** (-35,9 %)	–

Примітки: 1) ^o – $p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин;

2) * – $p \leq 0,05$ відносно контрольних тварин;

3) # – $p \leq 0,05$ відносно монотерапії ібупрофеном.

Таблиця 2. Вплив досліджуваних лікарських засобів на величину ПБЧ у щурів з АА ($M \pm m$, $n=7$)

Умова досліджу	n	Величина ПБЧ, мВ		
		1 день початковий показник (до моделювання АА)	14 день (% відносно 1 дня)	28 день (% відносно 1 дня)
I група Інтакт	7	5,59±0,39	5,60±0,37 (+0,3%)	5,57±0,46 (-0,3 %)
II група (АА) Контроль	7	6,16±0,38	5,01±0,34 ^{o*} (-18,6%)	4,64±0,18 ^{o*} (-24,6%)
III група АА +Ібупрофен	7	5,97±0,59*	5,09±0,63* (-14,8%)	6,92±0,47* (+15,9%)
IV група АА + Ібупрофен + Вінборон	7	5,54±0,58*	4,31±0,34** (-22,2%)	7,71±0,77** (+39,2%)

Примітки: 1) ^o – $p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин;

2) * – $p \leq 0,05$ відносно контрольних тварин;

3) # – $p \leq 0,05$ відносно монотерапії ібупрофеном.

Подібна картина на 14 добу експерименту відмічалась у третій групі тварин (АА, лікований ібупрофеном), де показник ПБЧ статистично вірогідно зменшився відносно початкової величини на 14,8 %. Однак лікування тварин третьої групи, починаючи з 14 доби ібупрофеном, призвело до статистично вірогідного збільшення ПБЧ на 28 добу експерименту на 15,9 % відносно початкового рівня. Отримані результати відповідають літературним даним про виражену анагетичну активність ібупрофену в лікуванні хронічних дегенеративних захворювань сполучної тканини [13, 15].

Однак найвираженіші зміни ПБЧ відмічались в групі тварин, лікованих комбінацією ібупрофену з вінбороном, починаючи з 14 доби експерименту. Так, ми встановили, що на 28 добу експерименту зростання ПБЧ в досліджуваній групі статистично вірогідно перевищувало на 23,3 % аналогічні показники при монотерапії ібупрофеном і становило відповідно 39,2 %. Це говорить про здатність вінборону потенціювати анагетичний ефект ібупрофену за рахунок наявності у нього протизапальної, знеболювальної та спазмолітичної активності [16, 21, 29].

У ході проведеного дослідження ми виявили два випадки летальності на 21 та 22 доби експерименту в групі монотерапії ібупрофеном, внаслідок перфорації виразкових дефектів слизової оболонки шлунка. В групі комбінованого застосування ібупрофену та вінборону загибелі тварин не відмічалось.

ВИСНОВКИ Оцінюючи результати проведеного дослідження, можна зробити висновок, що комбінації ібупрофену з вінбороном характерна більша за величиною протизапальна та знеболювальна дія при ад'ювантному артриті у щурів, ніж при монотерапії вказаним антифлогістиком. На це вказувало на зменшення товщини пошкодженої кінцівки та зростання порогу больової чутливості, завдяки потенціюванню фармакологічних ефектів обох препаратів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гордієнко В. В. Зміни показників екскреторної функції нирок у щурів під впливом вінборону / В. В. Гордієнко, Р. Б. Косуба // Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – Т. XIII, № 2. – С. 47–51.
2. Дроговоз С. М. Побочное действие лекарств (логика безопасности лекарств) : учебник-справочник / Минздрав Украины, Нац. фармац. ун-т ; ред. С. М. Дроговоз. – Харьков : СИМ, 2010. – 480 с.
3. Жураховская Д. В. Обоснование методического подхода к исследованию рациональности использования нестероидных противовоспалительных препаратов : дисс. ... канд. фарм. наук : 14.04.03 / Жураховская Дарья Владимировна; ГБОУ ВПО "Российский университет дружбы народов". – Москва, 2014. – 207 с.
4. Захаревский А. С. Влияние некоторых производных индола на нервную систему : дисс. ... канд. мед. наук / Захаревский Александр Степанович. – Минск, 1969. – С. 78–80.
5. Зупанець І. А. Рациональне застосування нестероїдних протизапальних препаратів при лікуванні захворювань суглобів : методичні рекомендації / за ред. І. А. Зупанець, В. М. Коваленко, Г. В. Дзяк. – Київ, 2002. – 23 с.
6. Иманаева А. Я. Изучение противовоспалительной активности липоевой кислоты на модели адьювант-индуцированного артрита крыс / А. Я. Иманаева, Л. Н. Залялютдинова, Д. Э. Цыплаков // Biological sciences. Fundamental research. – 2013. – № 6. – Р. 596.
7. Каратеев А. Е. Обладают ли нестероидные противовоспалительные препараты патогенетическим действием? /

А. Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2012. – № 4. – С. 13–22.

8. Каратеев А. Е. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация "традиционных" НПВП и гастропротектора? / А. Е. Каратеев // РМЖ. Гастроэнтерология. – 2013. – № 13. – С. 5–12.

9. Катеренчук І. П. Гострий і хронічний суглобовий біль: оптимізація терапії нестероїдними протизапальними засобами в загальнолікарській практиці / І. П. Катеренчук, Т. І. Ярмола // Практикуючий лікар. – 2014. – № 1. – С. 53–60.

10. Боль и проблема безопасности НПВС : монография / А. В. Курята, Т. К. Лысунец, А. В. Зайченко, А. В. Черкасова / Днепрпетровск : Герда, 2014 – 84 с.

11. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL // С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич – К. : Морион, 2000. – 320 с.

12. Морозова Т. Е. Ибупрофен в практике врача-терапевта: возможности в купировании болевых синдромов / Т. Е. Морозова, С. М. Рыкова // Лечащий врач. – 2013. – № 1. – С. 75–79.

13. Морозова Т. Е. Ибупрофен: безопасность и эффективность применения в широкой клинической практике (обзор) / Т. Е. Морозова, Т. Б. Андрушишина, Е. К. Антипова // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 3. – С. 118–124.

14. Наумов А. А. Рациональный и безопасный выбор НПВП в современной клинике / А. А. Наумов // Врач. – 2008. – № 12. – С. 69–72.

15. Пирогова О. А. Боль — основной компонент качества жизни больных анкилозирующим спондилитом и возможности её купирования / О. А. Пирогова, Т. А. Раскина, М. В. Летаева // Современная ревматология. – 2013. – № 3. – С. 53–57.

16. Подплетня О. А. Аналіз фармакологічної активності та безпечності нестероїдних протизапальних засобів і експериментальне обґрунтування оптимізації знеболюючої та протизапальної терапії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. фарм. наук : 14.03.05. "Фармакологія" / Олена Анатоліївна Подплетня ; ХНМУ. – Харків, 2008. – 37 с.

17. Подплетня Е. А. Механизмы гастродуоденотоксичности нестероидных противовоспалительных средств : обзор литературы / Е. А. Подплетня, В. И. Мамчур // Журнал Академии медицинских наук Украины. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 47–62.

18. Изменение болевой чувствительности у крыс при моделировании заболеваний костно-суставной системы на фоне применения Индометрилла // Е. А. Подплетня, И. А. Мазур, В. И. Мамчур [и др.] // Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки та практики. – 2011. – Вып. XXIV, № 12. – С. 4–8.

19. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады Академии Наук СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.

20. Експериментальне вивчення антиексудативної дії композиції диклофенаку натрію та ібупрофену з кофеїном / Г. О. Сирова, Є. Р. Грабовецька, Л. Г. Шаповал, Є. П. Бойко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2011. – № 2 (51). – С. 53–55.

21. Степанюк Г. І. Вінборон – лікарський засіб з політропними фармакологічними властивостями : монографія / Г. І. Степанюк, О. О. Пентюк, Р. П. Піскун. – Вінниця : Континент-Прим, 2007– 243 с.

22. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації. / О. В. Стефанов, Л. В. Яковлева [та ін.] // Київ, 2001. – С. 321–333.

23. Табеева Г. Р. Ибупрофен в лечении нейрогенного болевого синдрома / Г. Р. Табеева // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 80–83.

24. Ткач С. М. Современные подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий / С. М. Ткач // Гастроэнтерология. – 2013. – № 4 (50). – С. 95–102.

25. Тринус Ф. П. Нестероидные противовоспалительные средства : монография / Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов. – Киев: Здоров'я, 1975 – 239 с.

26. Фармакологическая регуляция воспаления : монография / Ф. П. Тринус, Б. М. Клебанов, И. М. Ганджа, Р. Д. Сейфулла. – Киев: Здоров'я, 1987 – 143 с.

27. Циммерман Я. С. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман // Клиническая медицина : научно-практический журнал. – 2008. – № 2. – С. 8–14.

28. Циммерман Я. С. Гастроэнтерология (библиотека врача-специалиста : гастроэнтерология, терапия) : руководство / Я. С. Циммерман. – М. : ГЭОТАР-МЕДИА, 2012. – 800 с.

29. “Віноборон” – новий вітчизняний спазмолітин з гастропротекторною дією / Н. Г. Степанюк, В. М. Чернобровий, Г. І. Степанюк [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 3 (53). – С. 54–57.

30. Шварц Г. Я. Методологические рекомендации по доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных лекарственных средств / Г. Я. Шварц, Р. Д. Сюбаев // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М. : Гриф и К., 2013. – С. 746–758.

Отримано 12.02.15

УДК 616-006.484:577.61.344.3

*Т. С. Завадська, О. Є. Кузів, І. О. Штонь

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
імені Р. Є. Кавецького НАН України

Тернопільський національний технічний університет імені І. Пулюя

ВПЛИВ ФОТОДИНАМІЧНОЇ МОДИФІКАЦІЇ КРОВІ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ГЛІОМИ ЩУРІВ

ВПЛИВ ФОТОДИНАМІЧНОЇ МОДИФІКАЦІЇ КРОВІ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ГЛІОМИ ЩУРІВ – У роботі представлено результати вивчення ефективності багаторазової фотодинамічної модифікації крові щурів (ФМК) при лікуванні гліоми 101-8 за критерієм збільшення тривалості життя експериментальних тварин та патоморфозу пухлини. Отримані дані дозволяють рекомендувати багаторазову ФМК для клінічного випробування за комбінованої терапії гліом.

ВПЛИЯНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ КРОВИ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ГЛИОМЫ КРЫС – В работе представлены результаты изучения эффективности многократной фотодинамической модификации крови (ФМК) глиом 101-8 крыс по критерию увеличения продолжительности жизни опытных животных и особенностей патоморфоза опухоли. Полученные данные позволяют рекомендовать многократную ФМК для клинического испытания в комбинированном лечении глиом.

THE EFFECT OF FOTODYNAMIC BLOOD MODIFICATION ON EXPERIMENTAL RAT GLIOMAS – The research presents results of effectiveness of multiple photodynamic rat blood modification (PBM) during the glioma therapy by the criterion of increased life expectancy and experimental animals pathomorphosis tumor. These data allow us to recommend multiple PBM for clinical trials of complex glioma therapy.

Ключові слова: фотодинамічна модифікація крові, фотолон, гліома щурів 101-8, патоморфологічне дослідження.

Ключевые слова: фотодинамическая модификация крови, фотолон, гліома крыс 101-8, патоморфологическое исследование.

Key words: photodynamic blood modification, photolon, rats glioma 101-8, pathomorphological research.

ВСТУП Первинні злоякісні пухлини головного мозку складають до 2 % від усіх новоутворень людини і мають здатність до швидкої проліферації, ангіогенезу та інвазивного росту. Серед них гліоми складають близько 77 % первинних злоякісних пухлин мозку [7]. На сьогодні лікування гліом є комбінованим і включає в себе хірургічне видалення пухлини, променевою, хіміотерапію та імунотерапію. Основним обмеженням нейрохірургічного втручання є погана візуалізація меж пухлини та особливості її локалізації, а тому радикальна резекція пухлини у більшості випадків є неможливою, в результаті чого мультиформні гліобластоми (гліоми IV ступеня злоякісності – класифікація ВООЗ) рецидивують у 100 % випадків [8]. Незважаючи на сучасні досягнення нейроонкології, прогноз для хворих із злоякісними пухлинами мозку залишається вкрай несприятливим.

Недостатня ефективність традиційних способів лікування гліом мозку спонукала до пошуку принципово нових методів терапії. В останнє десятиліття активно розвивається такий напрямок біотерапії як фотодинамічна терапія (ФДТ) [5].

У низці експериментів *in vitro* та *in vivo*, а також у клінічних дослідженнях була підтверджена ефек-

тивність ФДТ пухлин головного мозку з використанням в якості фотосенсибілізатора “Фотолон” (Белмедпрепарати, Білорусь) [4, 7].

У науковій літературі з’явилися дані про ефективний вплив лазерного опромінення крові з внутрішньосудинним введенням фотосенсибілізатора, що дістало назву фотомодифікація крові, яка сенсibilізована (ФМК), проте механізм її дії мало вивчений [2]. Кров – неоднорідна система, а тому молекули її формених елементів і плазми поглинають фотони з різною довжиною хвиль. Провідними мішенями оптичного випромінювання є амінокислоти, білки, ліпіди, полісахариди плазми та цитолем формених елементів, гемоглобін. ФМК викликає зміни у нервовій та ендокринній системах організму.

ФДТ має низку переваг перед променевою та хіміотерапією за комбінованого лікування пухлин головного мозку. По-перше, це локальна форма терапії з низькою системною токсичністю. По-друге, до сьогодні відсутні дані щодо розвитку стійкості пухлин до повторного використання ФДТ, що дає можливість добитись оптимального терапевтичного ефекту за багаторазового тривалого опромінення інфільтруючих пухлинних клітин, які не були забрані під час резекції.

Метою роботи було оцінити ефективність багаторазової фотомодифікації крові, сенсibilізованої фотолоном при лікуванні гліоми 101-8 щурів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проведено на 36 статевозрілих нелінійних щурах-самках масою 100–150 г. Усі маніпуляції на тваринах проводились відповідно до вимог Етичного комітету, розроблених на основі Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації.

В експерименті використано методику перещеплення гліом 101-8 у мозок щурів, яка за своїми гістобіологічними властивостями близька до злоякісних гліом людини. У гліомі одночасно малігнізації зазнає астроцитарна, олігодендроглія та епендимна глії в різних співвідношеннях. Перещеплення гліоми 101-8 проводили під комбінованим знеболюванням каліпсоветом (кетаміном) внутрішньоперитонеально із розрахунку 50 мг/кг маси тіла тварини у комбінації з ефірним інгаляційним наркозом. Отриману *post mortem*-супензію клітин гліоми 101-8 вводили з розрахунку 600 тис. клітин/тварину на глибину 4–5 мм внутрішньочерепно в тім’яну частку лівої півкулі головного мозку.

З шостої доби експериментальним тваринам з перещепленою гліомою 101-8 проводили триразову ФМК з інтервалами 2 доби між сеансами. Фотолон із розрахунку 2 мг/кг маси тіла щура вводили внутрішньовенно безпосередньо перед опроміненням крові. Світловод, розміщений в ін’єкційній голці, вводили підшкірно в основу хвоста, паралельно хвостовій вені. Запропонована методика опромінення крові

виключає можливість перекриття світловодом кровоплину по хвостовій вені, а ослаблення інтенсивності світлової енергії вважається несуттєвим через оптичну прозорість стінки вени, зумовленої відсутністю в ній м'язових та еластичних волокон. Вихідна потужність лазерного світла на торці світловода становить 25 мВт, експозиція – 10 хв, щільність дози опромінення – 15 Дж/см². Джерелом випромінювання був апарат "Ліка-Терапевт" (довжина хвилі 658 нм).

Першу дослідну групу (15 тварин) оцінювали за критерієм середньої тривалості життя.

Тварин другої дослідної групи (15 тварин) забивали через добу після третього опромінення, тобто на 14 добу після щеплення.

Контрольні підгрупи у кожному досліді склали 10 нелікованих тварин із перещепленою гліомою 101-8.

Патоморфологічне дослідження проводили за стандартною методикою. В якості барвників використовували гематоксилін та еозин.

Критеріями протипухлинного ефекту ФМК слугували збільшення тривалості життя експериментальних тварин проти контрольних і патоморфологічні дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За патоморфологічного дослідження у контрольних щурів на 14 добу досліді виявлено, що пухлина росте в глибину мозкової тканини, побудована з низькодиференційованих атипичних клітин із гіперхромними ядрами, великою кількістю мітозів, чисельними тонкостінними судинами капілярного типу. Наявні множинні вогнища спонтанного коагуляційного некрозу, з облямовкою радіально розміщених пухлинних клітин. Має місце інвазія атипичних клітин у суміжну тканину мозку, в якій спостерігається виражений набряк (рис. 1).

У контрольній групі тварин з перещепленою гліомою 101-8 поряд із зростанням мітозів має місце стаз і крововиливи, периваскулярний та перичелюлярний набряк у прилеглій тканині головного мозку (рис. 2), нейтрофільно-лейкоцитарна інфільтрація, проліферація гліальних елементів, ендотеліоцитів і фібропластичних елементів оболонки, тромбоз судин, крововиливи і продуктивні васкуліти.

Гістологічна картина гліоми 101-8 у дослідній групі тварин значно змінюється через добу після завершення ФМК (на 14 добу після перещеплення пухлини).

Необхідно зазначити, що мітози в тканині гліоми практично не виявляються, що приводить до різкого зменшення об'єму пухлини (в десятки разів). Ріст пухлини, яка збереглася, відбувається по оболонці мозку (рис. 3).

Як видно із даних, представлених на рисунку 4, у дослідній групі тварин з гліомою 101-8 під впливом багаторазової фотомодифікації крові з фотолоном встановлено достовірне зростання середньої тривалості їх життя без терапевтичних впливів на 90 % порівняно з контрольною групою щурів.

Аналогічні дані щодо продовження тривалості життя дослідних тварин з гліобластомою 101-8 після ФДТ з Тіосеном отримала і К. В. Єрмакова [3], проте цей результат було досягнуто за прямого опромінення мозку тварин, що було відсутнє у нашому експерименті.

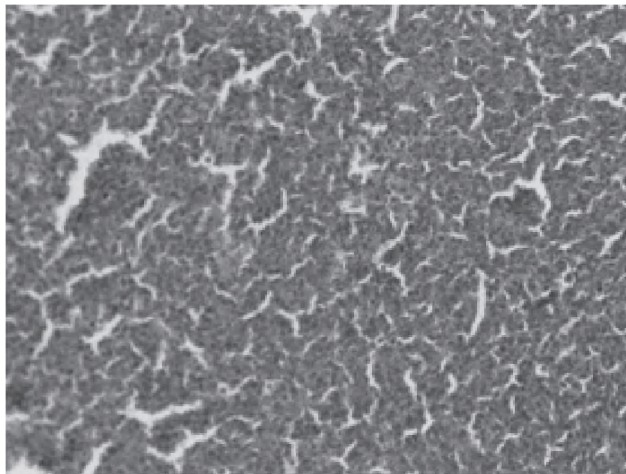


Рис. 1. Гліома 101-8, 14 доба. Низькодиференційовані атипичні клітини з гіперхромними ядрами, чисельні мітози. Вогнища некрозу й апоптозу, крововиливи, периваскулярний набряк. Гематоксилін та еозин. × 100.

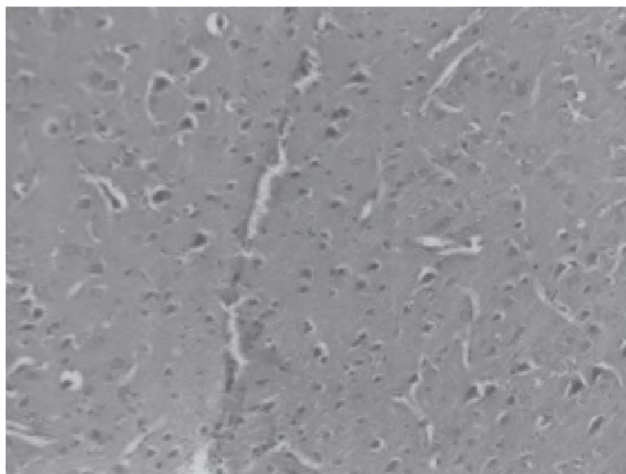


Рис. 2. Гліома 101-8, 14 доба. Периваскулярний і перичелюлярний набряк у прилеглій до пухлини тканині головного мозку. Гематоксилін та еозин. × 100.

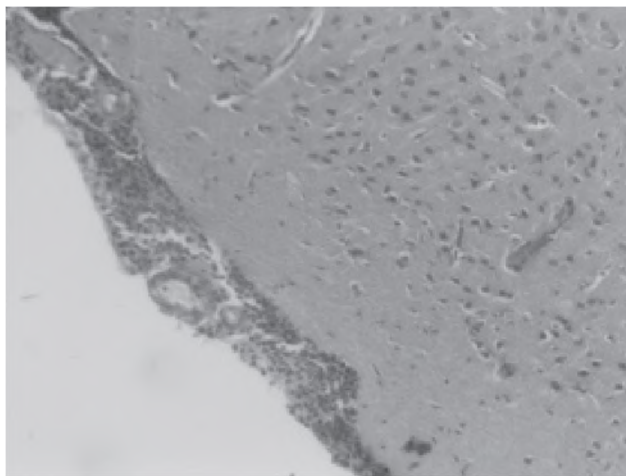


Рис. 3. Гліома 101-8 після ФМК. 14 доба. Вузька смужка клітин гліоми, яка локалізується впритул до прилеглій тканини мозку, явища периваскулярного і перичелюлярного набряку. Гематоксилін та еозин. × 100.

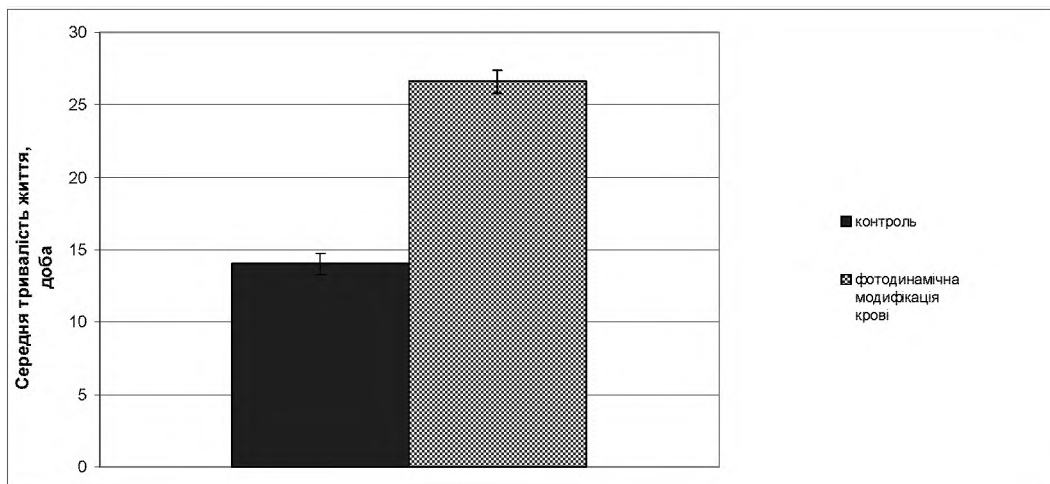


Рис. 4. Середня тривалість життя щурів з гліомою 101-8 за багаторазової фотодинамічної модифікації крові.

Вперше проведені нами патоморфологічні дослідження впливу багаторазової фотодинамічної модифікації крові у щурів з гліомою 101-8 довели пряму її протипухлинну дію. На нашу думку, ФМК має як місцеву, так і системну дію на організм тварин. Місцева дія на гліобластому 101-8 реалізується шляхом ініціації апоптозу, оскільки практично в пухлині відсутні мітози, інфільтративний ріст, обширні вогнища некрозу та крововиливів, а загальна дія проявляється відсутністю гострої запальної реакції, поліморфноядерної інфільтрації та реактивних змін у мозкових оболонках.

М. Л. Гельфонд [2] провів апробацію методу фотомодифікації циркулюючої сенсibilізованої фотодитазином крові у групі волонтерів із злоякісними пухлинами різних органів і отримав позитивний клінічний ефект. Проте механізм загибелі клітин пухлини після внесення в культуру сенсibilізованої цільної крові, опроміненої лазерним світлом, залишається не зрозумілим. Автор висловлює думку, що загибель клітин пухлини, можливо, зумовлена активацією апоптозу.

ВИСНОВКИ На основі результатів дослідження доведено високу ефективність багаторазової фотомодифікації крові, сенсibilізованої фотолоном при терапії гліоми 101-8 щурів за критерієм збільшення тривалості життя дослідних тварин і патоморфозу пухлини.

Отримані експериментальні дані свідчать про перспективність подальшого вивчення багаторазової фотодинамічної модифікації крові та доцільність її клінічної апробації для лікування онкологічних хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гельфонд М. Л. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике / М. Л. Гельфонд // Физ. Мед. – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 33–37.
2. Гельфонд М. Л. Предварительные результаты применения фотомодификации крови, сенсibilізованной фотодитазином, в лечении распространенных форм злокачественных новообразований // Журнал физической медицины. – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 41–63.
3. Эффективность фотодинамической терапии с фотосенсом гліобластомы крыс 101-8 / К. В. Ермакова, И. Ю. Кубасова, Л. М. Борисова, М. П. Кисилева // Российский биотерапевтический журнал. – 2009. – № 4. – С. 73–78.
4. Завадська Т. С. Опосередкована фотолоном фотодинамічна терапія експериментальних гліом / Т. С. Завадська, Л. П. Таранець, О. О. Тромпак // Фотобіологія та фотомедицина. – 2013. – № 1, 2. – С. 81–88.
5. Олюшин В. Е. Глиальные опухоли головного мозга : краткий обзор литературы и протокол лечения больных / В. Е. Олюшин // Нейрохирургия. – 2005. – № 4. – С. 41–47.
6. Петров П. Т. Экспериментальные исследования фотолона как средство для фотодинамической диагностики и терапии злокачественных новообразований / П. Т. Петрова : материалы X Росс. Национального конгресса "Человек и лекарство". – М., 2003. – С. 20–25.
7. Eljamel M. S. Brain photodiagnosis (PD), fluorescence guided resection (FGR) and photodynamic therapy (PDT): past, present and future / M. S. Eljamel // Photodiagnosis Photodyn.Ther. – 2008. – Vol. 5, № 1. – P. 29–35.
8. Muller P. J. Photodynamic therapy of brain tumors a work in progress / P. J. Muller, B. C. Wilson // Lasers Surg. Med. – 2006. – Vol. 38, № 5. – P. 384–393.

Отримано 11.02.15

ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СТІНКИ СЕЧОВОГО МІХУРА ПРИ ГОСТРІЙ ЗАТРИМЦІ СЕЧІ В УМОВАХ ПОСТРЕЗЕКЦІЙНОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СТІНКИ СЕЧОВОГО МІХУРА ПРИ ГОСТРІЙ ЗАТРИМЦІ СЕЧІ В УМОВАХ ПОСТРЕЗЕКЦІЙНОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ – В експерименті вивчено особливості ремоделювання стінки сечового міхура при гострій затримці сечі в умовах пострезекційної легеневої гіпертензії. Встановлено, що пострезекційна артеріальна легенева гіпертензія суттєво ускладнювала перебіг гострої затримки сечі, призводила до виражених патоморфологічних змін сечового міхура на всіх рівнях його структурної організації. При дводобовій гострій затримці сечі відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів дорівнював $(12,70 \pm 0,21) \%$ в умовах пострезекційної легеневої гіпертензії – $(35,70 \pm 0,24) \%$, а клітинна щільність інфільтрату – відповідно $(3356,3 \pm 36,0)$ і $(3590,6 \pm 33,6) \%$.

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СТЕНКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ОСТРОЙ ЗАДЕРЖКЕ МОЧИ В УСЛОВИЯХ ПОСТРЕЗЕКЦИОННОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ – В эксперименте изучены особенности ремоделирования стенки мочевого пузыря при острой задержке мочи в условиях пострезекционной легочной гипертензии. Установлено, что пострезекционная артериальная легочная гипертензия существенно осложняла течение острой задержки мочи, приводила к выраженным патоморфологическим изменениям мочевого пузыря на всех уровнях его структурной организации. При двухсуточной острой задержке мочи относительный объем поврежденных эпителиоцитов составлял $(12,70 \pm 0,21) \%$ в условиях пострезекционной легочной гипертензии – $(35,70 \pm 0,24) \%$, а клеточная плотность инфильтрата – соответственно $(3356,3 \pm 36,0)$ и $(3590,6 \pm 33,6) \%$.

FEATURES OF REMODELING OF BLADDER-WALL WITH ACUTE URINARY RETENTION UNDER POSTRESECTION'S PULMONARY HYPERTENSION – It's studied features of remodeling of bladder-wall with acute urinary retention under postresection's pulmonary hypertension in the experiment. It's found that postresection's pulmonary hypertension significantly complicated the course of acute urinary retention and caused to expressed pathological changes of the bladder at all levels of it's structural organization. Comparative volume of damaged epitheliocytes summed $(12.70 \pm 0.21) \%$ in two days of acute urinary retention. Comparative volume of damaged endotheliocytes summed $(35.70 \pm 0.24) \%$ in conditions of postresection's pulmonary hypertension. Cell density of infiltration summed respectively (3356.3 ± 36.0) and $(3590.6 \pm 33.6) \%$.

Ключові слова: сечовий міхур, вік, морфометрія, легенева гіпертензія.

Ключевые слова: мочевой пузырь, возраст, морфометрия, легочная гипертензия.

Key words: bladder, age, morphometry, pulmonary hypertension.

ВСТУП Гостра затримка сечі нерідко зустрічається в лікарській практиці й характеризується значною поширеністю та різноманітністю причин її виникнення. Клініцисти не завжди задоволені результатами корекції даного патологічного стану. Структура та функція сечового міхура реагують на зміни гемодинаміки (артеріальна гіпертензія, венозне повнокров'я). Разом із тим, структурно-функціональні зміни вказаного органа досліджені при даній патології не достатньо. Залишаються не з'ясованими структурні зміни сечового міхура при артеріальній гіпертензії в малому колі кровообігу, частота якої зростає в останній час [2, 3, 8].

Сьогодні науковці все ширше застосовують морфометричні методи дослідження, які дозволяють отримати кількісні характеристики фізіологічних та патологічних процесів і логічно інтерпретувати їх [1].

Метою даної роботи стало вивчення особливостей ремоделювання стінки сечового міхура у дослідних тварин при гострій затримці сечі в умовах експериментальної пострезекційної легеневої артеріальної гіпертензії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Комплексом морфологічних методів досліджено сечовий міхур 26 свиней-самців в'єтнамської породи, яких поділили на три групи. Перша група включала 14 статевозрілих інтактних тварин віком 5–6 місяців, другу групу становили 6 тварин аналогічного віку на другу добу гострої затримки сечі, третю – 6 свиней віком 5–6 місяців з дводобовою гострою затримкою сечі та пострезекційною легеневою гіпертензією. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію. Усі маніпуляції та евтаназію свиней-самців в'єтнамської породи проводили з дотриманням основних принципів роботи з експериментальними тваринами відповідно до положення Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986 р.). Гостру затримку сечі моделювали кліпуванням простатичної частини уретри під лапароскопічним контролем. Пострезекційну легеневою гіпертензію моделювали шляхом виконання у дослідних тварин правобічної пульмонектомії. Операції проводили в умовах тіопентал-натрієвого наркозу з дотриманням правил асептики та антисептики. Евтаназію дослідних тварин здійснювали кровопусканням в умовах тіопентал-натрієвого наркозу.

Сечовий міхур у дослідних тварин забирали на другу добу експерименту. Орган фіксували 10 % нейтральним розчином формаліну протягом 2–3 тижнів з триразовою зміною фіксуючого розчину. Після вказаної фіксації вирізали шматочки сечового міхура з передньої стінки його тіла, матеріал відмивали у проточній воді, зневоднювали у зростаючих концентраціях розчинів етилового спирту та поміщали у парафін. Депарафінізовані мікромомні зрізи товщиною 5–7 мкм забарвлювали гематоксином та еозином, пікрофуксином за ван Гізона, за методами Маллорі, Вейгерта. Морфометрично на гістологічних препаратах досліджуваного органа визначали товщину слизової, м'язової, адвентиційної оболонки та підслизової основи, підслизово-слизовий, підслизово-м'язовий індекси, висоту покривних епітеліоцитів, діаметр ядер епітеліоцитів, ядерно-цитоплазматичні відношення в цих клітинах, відносний об'єм уражених епітеліоцитів, клітинну щільність інфільтрату на 1 мм^2 тканини та стромально-міоцитарні відношення у м'язовій оболонці. Обробки результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського".

ського” у програмному пакеті “STATISTIKA” з використанням критерію Стьюдента. Різницю порівнювальними параметрами визначали за критерієм Манна–Уїтні [1, 4].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Отримані морфометричні параметри сечового міхура 5–6-місячних свиней при перебігу дводобової гострої затримки сечі в умовах пострезекційної легеневої артеріальної гіпертензії показано в таблиці 1. Усестороннім аналізом представлених даних виявлено, що морфометричні параметри стінки сечового міхура при перебігу дводобової гострої затримки сечі в умовах артеріальної легеневої гіпертензії суттєво змінювалися.

У змодельованих експериментальних умовах товщина слизової оболонки статистично достовірно ($p < 0,001$) виявилася зменшеною на 60,8 %, порівняно з аналогічним контрольним показником, і на 13,8 % порівняно з другою групою спостережень. Товщина м'язової оболонки у даних експериментальних умовах з високим ступенем достовірності ($p < 0,001$) знизилася на 45,9 % при дводобовій гострій затримці сечі, а при перебігу вказаної патології в умовах пострезекційної легеневої гіпертензії – на 48,3 % порівняно з контролем. Товщина підслизової основи при цьому виявилася відповідно зменшеною на 48,7 та 50,4 %, а аналогічний параметр адвентиції – на 43,2 та 39,6 %.

У змодельованих патологічних умовах виражено змінювалися показники, що відображали співвідношення між оболонками стінки сечового міхура. Так, підслизово-слизовий індекс у другій групі спостережень збільшився з $0,950 \pm 0,015$ до $1,07 \pm 0,02$. Наведені морфометричні показники статистично достовірно відрізнялися ($p < 0,01$) між собою і останній показник перевищував попередній на 12,6 %, а у третій групі спостережень – на 26,3 %. Необхідно зазначити, що підслизово-м'язовий індекс при цьому відповідно статистично достовірно ($p < 0,01$) зменшився на 7,8 та 6,7 %. Наведені зміни досліджуваних морфологічних параметрів свідчили, що змодельована патологія призводить до порушення співвідношень між просторовими характеристиками оболонок стінки сечового міхура, яке більш вираженим виявилось у третій групі спостережень. Відомо, що виявлена структурна перебудова (ремоделювання) оболо-

нок стінки досліджуваного органа під впливом патологічних факторів може призводити до дисфункції органа [5, 6].

При перебігу гострої затримки сечі в умовах пострезекційної легеневої артеріальної гіпертензії структурної перебудови зазнавали також епітеліоцити слизової оболонки сечового міхура. Так, при дводобовій гострій затримці сечі 5–6-місячних свиней висота вказаних клітин достовірно ($p < 0,01$) зменшилася на 7,1 %, а при перебігу змодельованої патології в умовах легеневої гіпертензії на 16,5 %, порівняно з контрольними величинами, діаметр ядра при цьому знизився відповідно на 2,7 та 10,7 %. Нерівномірні, диспропорційні зміни просторових характеристик ядра та цитоплазми епітеліоцитів слизової оболонки сечового міхура при гострій затримці сечі та легеневої гіпертензії призводили до порушень ядерно-цитоплазматичних відношень у досліджуваних клітинах. При цьому в третій групі спостережень вказаний морфометричний параметр дорівнював $0,252 \pm 0,004$ і перевищував аналогічний контрольний показник на 14,5 %, а у другій групі спостережень – на 9,8 %. Виявлені зміни досліджуваного морфометричного параметра свідчили про виражене порушення клітинного структурного гомеостазу [6]. Стромально-міоцитарні відношення у м'язовій оболонці непошкодженого сечового міхура становили $0,112 \pm 0,001$, а при дводобовій гострій затримці сечі – $0,123 \pm 0,002$, тобто статистично достовірно ($p < 0,05$) зросли на 9,8 %. При перебігу гострої затримки сечі в умовах пострезекційної легеневої гіпертензії даний морфометричний параметр виявився збільшеним на 21,4 %. Дане зростання стромально-міоцитарних відношень у м'язовій оболонці можна пояснити вираженим набряком, розволокненням та дезорганізацією стромальних структур, що спостерігалось при гістологічному дослідженні мікропрепаратів стінки сечового міхура. Клітинна щільність інфільтрату в стінці досліджуваного органа в умовах даного експерименту також виражено змінювалася. Так, при гострій дводобовій затримці сечі даний морфометричний показник статистично достовірно зріс на 10,3 %, а при перебігу гострої затримки сечі в умовах легеневої гіпертензії – на 18 % порівняно з контрольною величиною. Відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів слизової оболонки сечового міхура на другу добу гострої затримки сечі виявився з високим ступенем достовірності

Таблиця 1. Морфометрична характеристика стінки сечового міхура 5–6-місячних свиней в'єтнамської породи при дводобовій гострій затримці сечі та пострезекційній артеріальній легеневої гіпертензії ($M \pm m$)

Показник	Група спостереження		
	перша	друга	третя
Товщина слизової оболонки, мкм	280,5±7,2	127,4±3,3***	109,8±3,0***
Товщина підслизової основи, мкм	266,2±3,6	136,3±3,6***	131,8±3,3***
Товщина м'язової оболонки, мкм	1020,6±21,3	551,7±9,3***	527,2±7,2***
Товщина адвентиції, мкм	64,1±1,2	36,4±0,72***	38,7±0,69***
Підслизово-слизовий індекс	0,950±0,015	1,07±0,02**	1,20±0,03***
Підслизово-м'язовий індекс	0,268±0,003	0,247±0,002**	0,250±0,003**
Висота епітеліоцитів, мкм	12,70±0,15	11,80±0,12**	10,60±0,12***
Діаметр ядер епітеліоцитів, мкм	5,96±0,08	5,80±0,05	5,32±0,06**
Ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах	0,220±0,006	0,241±0,003*	0,252±0,004**
Стромально-міоцитарні відношення у м'язовій оболонці	0,112±0,001	0,123±0,002*	0,136±0,003***
Клітинна щільність інфільтрату на 1 мм ²	3042,8±33,6	3356,3±36,0**	3590,6±33,6
Відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів (%)	2,30±0,06	12,70±0,21***	35,70±0,24***

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

($p < 0,001$) збільшеним у 5,5 раза, а в третій групі спостережень – у 15,5 раза. Наведені та проаналізовані параметри свідчать, що найвираженіше вони виявилися зміненими при перебігу гострої затримки сечі в умовах пострезекційної легеневої артеріальної гіпертензії. Наведене підтверджувалося також світлооптичним вивченням мікропрепаратів стінки сечового міхура. При гострій затримці сечі у стінці сечового міхура виявлялися судинні розлади, дистрофічні, некробіотичні зміни епітеліоцитів, стромальних структур, а також інфільтративні процеси. Перераховані явища більш вираженими виявилися у третій групі спостережень, тобто при перебігу гострої затримки сечі в умовах пострезекційної легеневої артеріальної гіпертензії.

ВИСНОВОК Отримані результати проведеного дослідження вказують, що гостра затримка сечі призводить до вираженого ремоделювання структур стінки сечового міхура. Виявлені зміни підслизово-слизового, підслизово-м'язового індексів, істотне зростання кількості пошкоджених епітеліоцитів і стромально-міоцитарних відношень у м'язовій оболонці свідчать про порушення структурного гомеостазу на всіх рівнях досліджуваного органа. Виявлені морфологічні зміни структур сечового міхура домінували у дослідних тварин з пострезекційною легеневою гіпертензією.

Перспективи подальших досліджень Виявлені структурні зміни стінки сечового міхура потребують подальшого вивчення з врахуванням їх при діагностиці, профілактиці та корекції досліджуваної патології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
2. Гаврисюк В. К. Хронические легочное сердце / В. К. Гаврисюк, Н. Е. Моногарова // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 256. – С. 29–31.
3. Коноплева Л. Ф. Легочная гипертензия / Л. Ф. Коноплева // Therapia. Український медичний вісник. – 2011. – №12. – С. 15–24.
4. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excel / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 410.
5. Пасечников С. П. Лікування гострої затримки сечі, обумовленої доброякісною гіперплазією передміхурової залози / С. П. Пасечников, Я. М. Клименко // Медицинские аспекты здоровья мужчины. – 2012. – № 2. – С. 5–9.
6. Попадинець О. Г. Вікові особливості структурних перетворень у стінці сечового міхура / О. Г. Попадинець // Світ медицини та біології. – 2012. – № 2. – С. 133–138.
7. Саркисов Д. С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Д. С. Саркисов. – М. : Медицина, 1997. – 448 с.
8. Сиренко Ю. И. Легочная гипертензия. Часть I. Классификация. Патогенез. Клиника. Диагностика / Ю. И. Сиренко // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 2 (4). – С. 7–13.

Отримано 12.02.15

УДК 612.014.461+612.084

©Л. Й. Ковальчук¹, А. В. Мокієнко², Б. А. Насібуллін, О. Я. Олешко³, О. І. Бахолдіна³Одеський національний медичний університет¹

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту

Міністерства охорони здоров'я України², м. ОдесаДержавна установа "Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології Міністерства охорони здоров'я України"³, м. Одеса**КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН В ОРГАНІЗМІ ЗДОРОВИХ ЩУРІВ, ЩО СПОЖИВАЛИ В ЯКОСТІ ПИТНОЇ ВОДУ ОЗЕРА ЯЛПУГ**

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН В ОРГАНІЗМІ ЗДОРОВИХ ЩУРІВ, ЩО СПОЖИВАЛИ В ЯКОСТІ ПИТНОЇ ВОДУ ОЗЕРА ЯЛПУГ – Робота присвячена комплексній оцінці структурно-функціональних змін в організмі здорових щурів, що споживали в якості питної воду озера Ялпуг, яке є джерелом водопостачання населення м. Болград Одеської області. Результати фізико-хімічних та санітарно-хімічних досліджень води озера Ялпуг свідчать про її відповідність вимогам ДСТУ 4808:2007 до джерел 2–4 класу якості. У воді озера Ялпуг виявлено 4 види ціанобактерій, зокрема високі рівні *Synechocystis salina*, що викликає "цвітіння" води. Встановлено, що вживання здоровими щурами води озера Ялпуг супроводжується різким зменшенням активності АлТ і зниження активності АсТ; різким зниженням активності каталази за умови зростання вмісту МДА. Вірогідно, існують передумови для пошкодження мембран клітин, а отже, для розвитку дистрофічних процесів в органах і тканинах. Це підтверджується результатами патоморфологічних досліджень. Зважаючи на відсутність гігієнічно значимих концентрацій антропогенних забруднювачів, висловлено думку, що виявлені біологічні ефекти є наслідком дії ціанотоксинів або токсичних органомінеральних комплексів. Обґрунтована доцільність розширення та продовження досліджень ціанобактерій у контекстах їх виявлення у воді, ідентифікації ціанотоксинів, впливу цих ксенобіотиків на стан теплокровних тварин та людини.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ ЗДОРОВЫХ КРЫС, КОТОРЫЕ ПОТРЕБЛЯЛИ В КАЧЕСТВЕ ПИТЬЕВОЙ ВОДУ ОЗЕРА ЯЛПУГ – Работа посвящена комплексной оценке структурно-функциональных изменений в организме здоровых крыс, которые потребляли в качестве питьевой воду озера Ялпуг. Результаты физико-химических и санитарно-химических исследований воды озера. Ялпуг свидетельствуют о ее соответствии требованиям ГСТУ 4808:2007 к источникам 2–4 классов качества. Выявлено 4 вида цианобактерий, в частности высокие уровни *Synechocystis salina*, что вызывает "цветение" воды. Установлено, что употребление здоровыми крысами воды озера Ялпуг сопровождается резким увеличением активности АлТ и снижением активности АсТ; резким снижением активности каталазы при условии роста содержания МДА. Вероятно, существуют предпосылки для повреждения мембран клеток, а следовательно для развития дистрофических процессов в органах и тканях. Это подтверждается результатами патоморфологических исследований. Высказано предположение, что выявленные биологические эффекты являются следствием действия цианотоксинов либо токсичных органоминеральных комплексов, действие которых до сих пор не исследовалось. Обоснована целесообразность расширения и продолжение исследований цианобактерий в контекстах их выявления в воде, идентификации цианотоксинов, влияния этих ксенобиотиков на состояние теплокровных животных и человека.

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN HEALTHY RATS THAT CONSUMED DRINKING WATER FROM LAKE YALPUH – The work is devoted to a comprehensive assessment of functional changes in healthy rats organism who consumed drinking water from lake Yalpuh. The results of physico-chemical and sanitary-chemical investigations of

lake Yalpuh water indicate its compliance with the requirements of Ukrainian state standard (DSTU) 4808: 2007 to the sources of 2-4 quality class. 4 species of cyanobacteria, include *Synechocystis salina*, which cause water bloom have been found. It has been revealed that the use by healthy rats the water from lake Yalpuh is accompanied by a sharp increase in the activity of ALT and AST decreased activity; sharp decline in catalase activity provided by the growth of MDA. Probably, there are conditions for cell membranes damage, and therefore for the development of degenerative processes in organs and tissues. This is confirmed by the results of pathomorphological study. It is suggested that the biological effects identified are a consequence of the action of either cyanotoxins or any toxic organomineral complexes. The expediency of expansion and continued research of cyanobacteria in the contexts of their detection in water, the identification of cyanotoxins, the impact of these xenobiotics on the state of warm-blooded animals and humans has been substantiated.

Ключові слова: вода, озеро Ялпуг, хімічний склад, антропогенні забруднювачі, ціанобактерії, біологічні ефекти, щури.

Ключевые слова: вода, озеро Ялпуг, химический состав, антропогенные загрязнители, цианобактерии, биологические эффекты, крысы.

Key words: water, lake Yalpuh, chemical composition, anthropogenic pollutants, cyanobacteria, biological effects, rats.

ВСТУП Відомо, що вода є провідним чинником розповсюдження інфекційних хвороб [1]. Однак серед численних біологічних агентів, що забруднюють воду, є група мікроорганізмів, які насправді інфекції не викликають, а є продуцентами небезпечних токсинів. Мова йде про синьо-зелені водорості (ціанобактерії), розмноження яких у поверхневих водоймах набуло всіх ознак глобального масштабу [2]. Ця проблема тісно пов'язана із двома іншими явищами – евтрофікацією та "цвітінням" водойм, що не тільки порушують їх гідрологічний режим та викликають загибель макро- та мікрогідробіонтів, але можуть суттєво впливати на інтенсивне розмноження умовно-патогенної та патогенної мікрофлор [3, 4]. Однак у нашій країні ціанобактерії практично не вивчаються, а гігієнічні та медико-екологічні аспекти впливу цих біологічних контамінантів на організм взагалі не досліджено.

Метою дослідження була комплексна оцінка структурно-функціональних змін в організмі здорових щурів, що споживали в якості питної воду озера Ялпуг, яке є джерелом водопостачання населення м. Болград Одеської області.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Зразки води озера Ялпуг у 3-х повторностях відбирали 23, 24 липня 2014 р. Перед проведенням досліджень води на лаборатор-

них тваринах виконано фізико-хімічні та санітарно-хімічні дослідження за відповідними методиками [5].

Ідентифікацію ціанобактерій (альгологічні дослідження) виконували шляхом прямої мікроскопії краплі води за відповідною методикою [6]. Статистичну обробку результатів фізико-хімічних, санітарно-хімічних та альгологічних досліджень виконували параметричними методами з використанням програмного забезпечення "Excel 2010" ("Microsoft Inc.", США).

Експериментальні дослідження проведено на 30 білих щурах-самках лінії Вістар аутбредного розведення масою тіла 150–200 г. Під час усього періоду досліджу тварини перебували на постійному стандартному харчовому та питному режимах в умовах утримання їх у віварії ДУ "Укр НДІ МРтАК МОЗ України". Тварин виводили із експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом. Дослідження над тваринами проводили згідно з існуючими правовими документами [7, 8].

Експериментальні дані порівнювали з подібними показниками інтактних щурів (контрольна група). Щурів поділили на 2 групи. Перша — контрольна група порівняння (12 інтактних тварин). Тварини другої (дослідної) групи (18 тварин) вживали воду озера Ялпуг у режимі *ad libera* (вільного доступу). Тривав експеримент 30 днів.

Досліджували стан печінкового метаболізму (аланінтрансфераза /АлТ/, аспартаттрансфераза /АсТ/, тимолова проба, малоновий діальдегід /МДА/, каталаза) та структурно-функціональні зміни у внутрішніх органах (шлунку, печінці, селезінці, нирках, головному мозку). Методику біохімічних та морфологічних досліджень викладено у методичних рекомендаціях [9].

Отриманий матеріал обробляли статистичними методами непрямих різниць. Вірогідними змінами вважалися ті, що знаходилися за таблицями Стьюдента у межі вірогідності $<0,05$ [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Результати фізико-хімічних досліджень, які оцінювали відповідно до вимог чинних нормативних документів ДСТУ 4808:2007 [11] та СанПіН № 4630-88 [12], свідчать, що вода озера Ялпуг за основними фізико-хімічними показниками майже повністю відповідала вимогам СанПіН № 4630-88 [12], за винятком деякого перевищення сухого залишку. Однак за більш жорстким нормативом ДСТУ 4808:2007 ці показники відповідають вимогам до джерел 2 (каламутність, окиснюваність, лужність); 3 (водневий показник, лужність, магній, хлорид-іони) та 4 (жорсткість, сульфат-іони, сухий залишок) класів. За санітарно-хімічними показниками (азот амонійний, азот нітритний та загальний органічний вуглець) вода озера Ялпуг належить до джерел 3 класу якості [11].

У зразках води озера Ялпуг вміст хлороорганічних пестицидів (ХОП) знаходився за межею чутливості приладу, а саме (мг/дм³): ліндан $<0,00016$; гептахлор $<0,00023$; ДДЕ $<0,00049$; ДДД $<0,00069$; ДДТ $<0,00107$.

Що стосується важких металів (Cd, Pb, Mn, Cr, Zn, Cu, V), то у зразках води вміст Cd відповідав джерелам 3, а V – 4 класу [11].

Альгологічні дослідження показали наявність ціанобактерій *Aphanizomenon flos-aquae*, *Gleocapsa minima*,

Spirulina laxissima, *Synechocystis salina*. Слід зазначити високі рівні (в середньому 44830000) *Synechocystis salina*, яка є ознакою "цвітіння" води.

Результати досліджень біохімічних показників метаболізму в печінці щурів, які одержували воду озера Ялпуг, показують наявність певних змін: різке збільшення активності АлТ і зниження активності АсТ, що свідчить про вплив на деякі реакції трансамінування; різке зниження активності каталази за умови зростання вмісту МДА, тобто інтенсифікація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) за умови пригнічення антиоксидантного захисту (АОЗ), що може створювати передумови для пошкодження мембран клітин, а отже, для розвитку дистрофічних процесів в органах і тканинах.

Структурно-функціональні зміни у внутрішніх органах щурів, які одержували воду озера Ялпуг, полягали у наступному.

При макроскопічному дослідженні змін внутрішніх органів не виявлено. Звертає увагу багрянний відтінок у забарвленні печінки і нирок.

При мікроскопічному дослідженні шлунку виражених змін структури не виявлено. Підслизова пластинка щільна, утворена тонкими фіброзними волокнами, які тісно прилягають один до одного. Судини помірного кровонаповнення, тонкостінні. Фібробласти нечисленні, ядра їх витягнуті, темнозабарвлені. Слизова оболонка рівномірної товщини на всій довжині, зверху її прикриває шар щільного слизу. Залози слизової оболонки трубчастої форми, епітелій повністю їх вистилає. Ядра епітеліоцитів середніх розмірів, розташовуються біля базальної поверхні. Цитоплазма гомогенна, слабобазофільна. Прошарки інтерстицію тонкі, утворені ніжними волокнами. У прошарках визначаються в невеликій кількості лімфоїдні елементи, судини слизової помірного кровонаповнення.

При мікроскопічному дослідженні печінки порушень у структурі її часточкової організації не виявлено. Судини в триадах, по кутах часточки і центральна вена розширені, застійно повнокровні. Розподіл гепатоцитів усередині часточки невпорядкований, що унеможливорює мікроскопію балки на значній відстані від центральної вени. У тих ділянках, де балки відстежуються, міжбалковий простір щілоподібний. Купферові клітини з округлими блідими ядрами. Гепатоцити полігональної форми, розміри їх різні. Цитоплазма гепатоцитів грудкувата, перинуклеарний простір порожній. У цитоплазмі багатьох гепатоцитів визначаються вакуолі. В окремих гепатоцитах зустрічаються білкові еозинофільні включення. Звертає увагу потовщення муфти зі сполучнотканинних волокон і лімфоцитів навколо судин триад.

Макроскопічно селезінка соковита темно-багряного кольору. При гістологічному дослідженні сегментарна організація селезінки змазана за рахунок витончення і скорочення перегородок. Частина фолікул середніх розмірів із гермінативним центром, у якому з помірно щільністю розташовуються соковиті лімфоцити. Периферична зона цих фолікул широка, розподіл лімфоцитів досить розріджений. У периферичній зоні цих фолікул і в навколишній тканині багато сидерофагів. У навколишній тканині дуже мало еритроцитів. Лакуни поодинокі, запустілі, середніх

розмірів. Багато фолікул, що новоутворюються. Герменативний центр в них округлий, маленький, лімфоцити розташовані дуже щільно. Периферична зона вузька, розподіл лімфоцитів розріджений. Лакуни не визначаються.

Зміни у корі головного мозку полягали в наступному. При гістологічному дослідженні ламінарність кори спостерігається без змін. В III і II шарах кори значна кількість нейронів темнозбарвлені, внутрішня структура цитоплазми нерозрізнена. В IV–VI шарах основна маса нейронів звичайного вигляду. Нейрони у значній кількості збільшені в розмірах порівняно з навколишніми. Фарбування світле, ядро збільшене в розмірах із нечіткою межею, блідо пофарбоване. Цитоплазма гомогенна. Зустрічаються нейрони з дрібнобрильчастою хроматофільною речовиною, різко зменшеним у розмірах округлим, дуже темним ядром. У всіх шарах кори визначаються явища сателітозу. В корі й білій речовині частина судин запустіла, ендотелій набряклий, периваскулярні простори розширені.

При мікроскопії нирок встановлено, що ниркові тілця розподілені в кірковій речовині досить рівномірно. Ендотелій набряклий, навколо ниркових тілець скупчення лімфоцитів. Звичайні каналці з неупорядкованим розподілом епітеліоцитів, є зрушені клітини. Інтерстиціальні прошарки трохи розширені за рахунок скупчень лімфоїдних елементів і набряклого розпушення. Канальці мозкової речовини звичайного виду, інтерстиціальні перегородки розширені за рахунок скупчень лімфоїдних елементів.

Таким чином, у шурів даної групи мають місце прояви білкової дистрофії у печінці, реактивні зміни в нирках, характерні для реакції на дію ксенобіотиків. У мозку зміни, характерні для хронічної гіпоксії, яка може бути зумовлена масовим руйнуванням еритроцитів. У селезінці реактивні зміни на активацію функції, що виснажує її.

ВИСНОВКИ 1. Результати фізико-хімічних та санітарно-хімічних досліджень води озера Ялпуг свідчать про її відповідність вимогам ДСТУ 4808:2007 до джерел 2–4 класів якості.

2. У воді озера Ялпуг виявлено 4 види ціанобактерій, зокрема високі рівні *Synechocystis salina*, яка викликає "цвітіння" води.

3. Встановлено, що вживання здоровими щурами питної води озера Ялпуг супроводжується такими ефектами: різким збільшенням активності АлТ і зниженням активності АсТ, тобто впливом на деякі реакції трансамінування; різким зниженням активності каталази за умови зростання вмісту МДА, що може свідчити про інтенсифікацію пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) за умови пригнічення антиоксидантного захисту (АОЗ). Вірогідно, існують передумови для пошкодження мембран клітин, а отже, для розвитку дистрофічних процесів в органах і тканинах. Це підтверджується результатами патоморфологічних досліджень.

4. Зважаючи на відсутність гігієнічно значимих концентрацій антропогенних забруднювачів (за винятком перевищення концентрацій кадмію та ванадію для джерел 1 класу якості), можна з вірогідністю вва-

жати, що виявлені біологічні ефекти є наслідком дії ціанотоксинів, які продукуються виявленими ціанобактеріями. Враховуючи певні рівні мінералізації води, високі рівні загальної органічної вуглецю, а також органічну природу ціанотоксинів (олігопептиди, алкалоїди, ліпополісахариди), цілком вірогідно, що має місце формування токсичних органомінеральних комплексів, дія яких досі не досліджувалась.

Перспективи подальших досліджень варто вважати за необхідне розширення та продовження досліджень ціанобактерій у контекстах їх виявлення у воді, ідентифікації ціанотоксинів, впливу цих ксенобіотиків на стан теплокровних тварин та людини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вода и водно-обусловленные инфекции / Мокиенко А. В., Гоженко А. И., Петренко Н. Ф., Пономаренко А. Н. – Одесса : "Лерадрук", 2008. – Т. 1. – 412 с.
2. Мокиенко А. В. Питъевая вода и водно-обусловленные инфекции (сообщение седьмое). Цианобактерии и цианотоксины / А. В. Мокиенко, Н. Ф. Петренко // Вода і водоочисні технології. – 2008. – № 3 (27). – С. 22–31.
3. Ковальчук Л. Й. Гігієнічна оцінка евтрофікації поверхневих водойм Українського Придунав'я / Л. Й. Ковальчук, А. В. Мокієнко // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – Т. 14, вип. 4(48). – С. 73–78.
4. Ковальчук Л. И. Гигиеническая оценка цианобактерий озер Украинского Придунавья / Л. И. Ковальчук, А. В. Мокиенко, Д. А. Нестерова // Досягнення біології та медицини. – 2014. – № 2. – С. 10–14.
5. Посібник з методів досліджень природних та преформованих лікувальних засобів: мінеральні природні лікувально-столові та лікувальні води, напої на їх основі; штучно-мінералізовані води; пелюїди, розсоли, глини, воски та препарати на їхній основі / Н. О. Алексєєнко, О. С. Павлова, Б. А. Насібуллін, А. С. Ручкіна. – Одеса : ЮНЕСКО-СОЦІУ, 2002. – Ч. 3. – 114 с.
6. Радченко И. Г. Практическое руководство по сбору и анализу проб морского фитопланктона : учебно-методическое пособие для студентов биологических специальностей университетов / И. Г. Радченко, В. И. Капков, В. Д. Федоров. – М. : Мордвинцев, 2010. – 60 с.
7. Наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. № 249. – Офіційний вісник України від 06.04.2012. – № 24. – С. 82; стаття 942, код акта 60909/2012.
8. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance) // Official Journal L 276, 20.10.2010. – P. 0033–0079.
9. Методичні рекомендації з методів досліджень біологічної дії природних лікувальних засобів та преформованих засобів: мінеральні природні лікувально-столові та лікувальні води, напої на їх основі; штучно-мінералізовані води; пелюїди, розсоли, глини, воски та препарати на їхній основі: Затверджено наказом МОЗ України від 28.09.2009 р. за № 692. Київ, 2009. – 117 с.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. Ю. А. Данилова; под ред. Н. Е. Бузикашвили и Д. В. Самолова. – М. : Практика, 1999. – 459 с.
11. Джерела централізованого питного водопостачання. Гігієнічні та екологічні вимоги щодо якості води і правила вибирання : ДСТУ 4808-2007 : К. : Держспоживстандарт України, 2007. – [Чинний від 01.01.2009]. – 36 с.
12. Санитарные правила и нормы охраны поверхностных вод от загрязнения. СанПиН № 4630 – 88. – М. : МЗ СССР, 1988. – 69 с.

Отримано 04.02.15

ОБМІН ДОСВІДОМ

УДК 004:519.22/.25:61(07.07):371.26

©П. Р. Сельський

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

**ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ROC-АНАЛІЗУ ПОКАЗНИКІВ УСПІШНОСТІ З
 ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ МЕДИЧНИХ ДИСЦИПЛІН В ЯКОСТІ МАРКЕРІВ ВИЗНАЧЕННЯ ГРУП РИЗИКУ
 ПРИ СКЛАДАННІ ЛІЦЕНЗІЙНОГО ІНТЕГРОВАНОГО ІСПИТУ ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ
 ПІДГОТОВКИ ЛІКАРІВ**

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ROC-АНАЛІЗУ ПОКАЗНИКІВ УСПІШНОСТІ З ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ МЕДИЧНИХ ДИСЦИПЛІН В ЯКОСТІ МАРКЕРІВ ВИЗНАЧЕННЯ ГРУП РИЗИКУ ПРИ СКЛАДАННІ ЛІЦЕНЗІЙНОГО ІНТЕГРОВАНОГО ІСПИТУ ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ ПІДГОТОВКИ ЛІКАРІВ – У статті розкрито досвід впровадження новітніх освітніх оцінювань при складанні фундаментальних медичних дисциплін у ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”. Обґрунтовано використання ROC-аналізу для визначення груп ризику при складанні ліцензійного інтегрованого іспиту “Крок” з метою підвищення якості підготовки фахівців на додипломному етапі. Показано ефективність використання інноваційних інформаційних методик для динамічних змін у системі управління навчальним процесом.

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ROC-АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ УСПЕВАМОСТИ ПО ФУНДАМЕНТАЛЬНЫМ МЕДИЦИНСКИМ ДИСЦИПЛИНАМ В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГРУПП РИСКА ПРИ СДАЧИ ЛИЦЕНЗИОННОГО ИНТЕГРИРОВАННОГО ЭКЗАМЕНА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ПОДГОТОВКИ ВРАЧЕЙ – В статье раскрыт опыт внедрения новейших образовательных методик оценивания при преподавании фундаментальных медицинских дисциплин в ГБУЗ “Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского”. Обосновано использование ROC-анализа для определения групп риска при составлении лицензионного интегрированного экзамена “Крок” с целью повышения качества подготовки специалистов. Показана эффективность использования инновационных информационных методик для динамических изменений в системе управления учебным процессом.

JUSTIFICATION OF ROC-ANALYSIS USAGE FOR THE INDICATORS OF PROGRESS IN FUNDAMENTAL MEDICAL DISCIPLINES AS MARKERS OF RISK GROUP IDENTIFICATION DURING INTEGRATED LICENSING EXAMINATION TO IMPROVE THE QUALITY OF EDUCATION FOR FUTURE PHYSICIANS – The article describes the experience of introduction of new educational evaluation in teaching basic medical sciences at the SHEI “I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University”. The application of ROC-analysis to identify high-risk groups during an integrated licensing examination “Step” (“Krok”) to improve the quality of training at the undergraduate stage was justified. The efficiency of the use of innovative information techniques for dynamic changes in the learning management system was shown.

Ключові слова: інноваційні методики, ROC-аналіз, незалежне тестування.

Ключевые слова: инновационные методики, ROC-анализ, независимое тестирование.

Key words: innovative methods, ROC-analysis, independent assessment.

ВСТУП Упровадження новітніх технологій у медичній освіті вимагає нового підходу і до систем оцінювання майбутніх лікарів [1, 2]. Активно впроваджуються в освітню практику методики комп’ютерного оцінювання знань та розробляються інструментальні

засоби комп’ютерних систем тестування [3, 4]. Основні тенденції наукових досліджень нових ефективних методик контролю знань спрямовані на оцінювання з використанням багатьох методів та конструктивного зворотного зв’язку [5, 6]. У центрі уваги багатьох науковців продовжує залишатися дослідження моделі оцінювання із використанням запитань з багатьма варіантами відповідей [7, 8].

Проте не до кінця вирішеною залишається розробка механізмів аналізу об’єктивності різних інструментів оцінювання та застосування його результатів для корекції навчальних методик. При цьому, важливим є застосування для аналізу результатів оцінювання ефективних інформаційних методик з метою динамічних змін у системі управління навчальним процесом.

Метою роботи було обґрунтувати використання результатів поточної та підсумкової успішності студентів-медиків із фундаментальних медичних дисциплін в якості маркерів включення до груп ризику при складанні ліцензійного інтегрованого іспиту “Крок” на основі ROC-аналізу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для підсумкового модульного контролю з фундаментальних медичних дисциплін у формі комплексного семестрового тестового іспиту використовувалися запитання з багатьма варіантами відповідей у формі бланкових тестів та наступною автоматизованою обробкою результатів. Зазначену методику впроваджено в ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” (ТДМУ) в ході педагогічного експерименту на підставі рішення МОЗ України від 01.06.2006 № 139. Для аналізу ефективності підготовки фахівців у ТДМУ проведено констатувальний етап дослідження шляхом аналізу поточної, підсумкової успішності та успішності на ліцензійному іспиті “Крок” 264 студентів-медиків III курсу за 2011/2012 навчальний рік (н.р.). Статистичну обробку матеріалу проводили з використанням пакета програм “Microsoft Excel” “Microsoft Office”, 2003).

З метою визначення груп ризику при складанні ліцензійного іспиту “Крок” використано аналіз за допомогою ROC-кривих. Дана методика була вперше використана в теорії обробки сигналів у США під час Другої світової війни для підвищення якості розпізнавання об’єктів противника за радіолокаційним сигналом [9]. Згодом широке застосування ROC-криві отримали і в медицині. Дана крива відома також як крива помилок. Аналіз класифікацій із застосуванням ROC-кривих називається ROC-аналізом. ROC-

крива (англ. receiver operating characteristic, операційна характеристика приймача) – графік, що дозволяє оцінити якість бінарної класифікації, та відображає співвідношення між часткою вірних позитивних класифікацій (англ. true positive rate – TPR) з часткою помилкових позитивних класифікацій від загального числа негативних класифікацій (англ. false positive rate – FPR) при варіюванні порогу вирішального правила. При цьому, TPR називають чутливістю (sensitivity) алгоритму класифікації, а FPR визначають як 1-специфічність (1-specificity). Відповідно, специфічність (specificity) алгоритму класифікації називають частку вірних негативних класифікацій (true negative rate – TNR) від загального числа негативних класифікацій. Інтерпретацію ROC дає показник AUC (англ. area under ROC curve, площа під ROC-кривою) – площа, обмежена ROC-кривою і віссю частки помилкових позитивних класифікацій. По суті, даний показник є мірою якості класифікатора [10, 11].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Визначено 12 рівнів успішності від 30 до 85 сумарних балів (з кроком у 5 балів) за результатами поточної успішності та КСТІ із всіх модулів, які виносились на семестрове тестування в осінньому семестрі 2012/2013 н.р. На кожному рівні успішності (табл. 1) визначали TPR (чутливість) показників поточної успішності за формулою: $TPR = TP / TP + FN$, де TP (true positive) – кількість студентів, які набрали відповідну сумарну кількість балів та склали іспит “Крок-1”, FN (false negative) – кількість студентів, які не набрали даної кількості балів та склали іспит “Крок-1”.

TNR (специфічність) показників поточної успішності визначали за формулою: $TNR = TN / TN + FP$, де TN (true negative) – кількість студентів, які набрали відповідну сумарну кількість балів та не склали

іспит “Крок-1”, FP (false positive) – кількість студентів, які не набрали даної кількості балів та не склали іспит “Крок-1”.

На кожному рівні успішності (табл. 2) визначали TPR (чутливість) КСТІ за формулою: $TPR = TP / TP + FN$, де TP (true positive) – кількість студентів, що набрали відповідну сумарну кількість балів та склали іспит “Крок-1”, FN (false negative) – кількість студентів, що не набрали дану кількість балів та склали іспит “Крок-1”. TNR (специфічність) КСТІ визначали за формулою: $TNR = TN / TN + FP$, де TN (true negative) – кількість студентів, що набрали відповідну сумарну кількість балів та не склали іспит “Крок-1”, FP (false positive) – кількість студентів, які не набрали дану кількість балів та не склали іспит “Крок-1”.

Порівняльний аналіз кривих чутливості (рис. 1) виявив переважання показників чутливості за результатами тестування, порівняно із поточною успішністю, як маркерів включення до груп ризику при складанні ліцензійного інтегрованого іспиту “Крок” на всіх рівнях.

Порівняльний аналіз кривих специфічності (рис. 2) також виявив переважання даних показників за результатами тестування, порівняно із поточною успішністю, як маркерів включення до груп ризику при складанні ліцензійного інтегрованого іспиту “Крок” на більшості рівнів. Лише на рівні 75 балів дані показники не різнилися.

З метою набору масивів даних для побудови ROC-кривих проводили також визначення показників TPR (чутливість) та FPR (1-специфічність) за результатами тестування і поточної успішності студентів III курсу на зимовій сесії (табл. 3).

ROC-аналіз результатів поточної успішності та семестрового тестового іспиту в якості маркерів включення до груп ризику при складанні ліцензійного інтегрованого іспиту “Крок” (рис. 3) показав, що при

Таблиця 1. Порівняльний аналіз чутливості й специфічності показників поточної успішності в якості маркерів включення до груп ризику при складанні ліцензійного інтегрованого іспиту “Крок”

Поточна успішність (n=264)		Кількість студентів, які склали “Крок” (n=257)	Кількість студентів, які не склали “Крок” (n=7)	Чутливість	Специфічність
рівень успішності (сумарний бал)	кількість студентів				
≥30 (+)	264	257 (TP)	7 (FP)	0	0
<30 (-)	0	0 (FN)	0 (TN)		
≥35	264	257	7	0	0
<35	0	0	0		
≥40	264	257	7	0	0
<40	0	0	0		
≥45	264	257	7	0	0
<45	0	0	0		
≥50	264	257	7	0	0
<50	0	0	0		
≥55	264	257	7	0	0
<55	0	0	0		
≥60	262	255	7	0,01	0
<60	2	2	0		
≥65	256	250	6	0,02	0,14
<65	8	7	1		
≥70	223	221	2	0,14	0,71
<70	41	36	5		
≥75	176	175	1	0,32	0,86
<75	88	82	6		
≥80	111	111	0	0,57	1,0
<80	153	146	7		
≥85	55	55	0	0,79	1,0
<85	209	202	7		

Таблиця 2. Порівняльний аналіз чутливості й специфічності показників успішності на КСТІ в якості маркерів включення до груп ризику при складанні ліцензійного інтегрованого іспиту "Крок"

Успішність на КСТІ (n=264)		Кількість студентів, які склали (+) "Крок" (n=257)	Кількість студентів, які не склали (-) "Крок" (n=7)	Чутливість	Специфічність
рівень успішності (сумарна кількість балів)	кількість студентів				
≥30 (+)	252	246 (TP)	6 (FP)	0,96	0,14
<30 (-)	12	11 (FN)	1 (TN)		
≥35	247	244	4	0,95	0,43
<35	17	14	3		
≥40	240	237	4	0,92	0,43
<40	24	21	3		
≥45	233	230	3	0,89	0,57
<45	31	27	4		
≥50	229	226	3	0,88	0,57
<50	35	31	4		
≥55	221	219	2	0,85	0,71
<55	43	38	5		
≥60	203	202	1	0,79	0,86
<60	61	55	6		
≥65	186	185	1	0,72	0,86
<65	78	72	6		
≥70	171	170	1	0,66	0,86
<70	93	87	6		
≥75	141	140	1	0,54	0,86
<75	123	117	6		
≥80	117	116	1	0,45	0,86
<80	147	141	6		
≥85	97	97	0	0,38	1,00
<85	167	160	7		

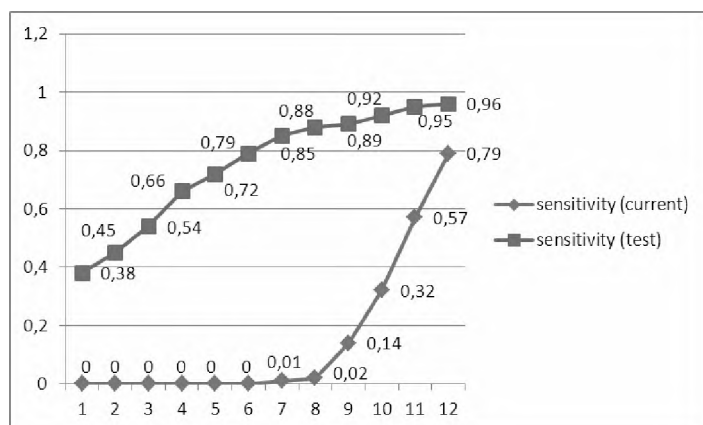


Рис. 1. Порівняльний аналіз показників чутливості за результатами тестування та поточної успішності як маркерів включення до груп ризику при складанні ліцензійного інтегрованого іспиту "Крок".

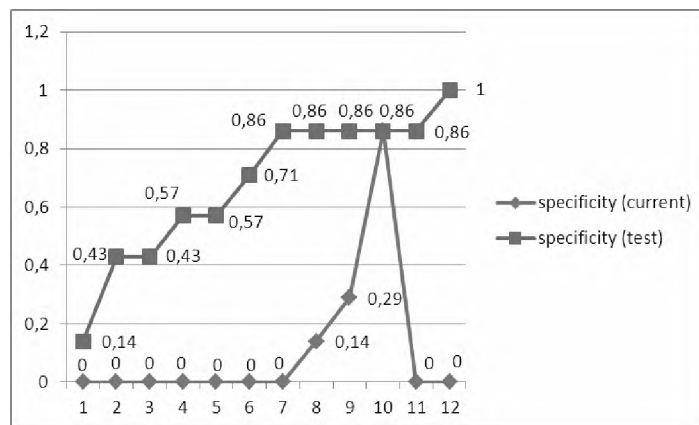


Рис. 2. Порівняльний аналіз показників специфічності за результатами тестування та поточної успішності як маркерів включення до груп ризику при складанні ліцензійного інтегрованого іспиту "Крок".

Таблиця 3. Показники TPR (чутливості) та FPR (1-специфічності) за результатами тестування та поточної успішності студентів III курсу на зимовій сесії

Рівень	Сумарний бал	Тестування		Поточна успішність	
		чутливість	1-специфічність	чутливість	1-специфічність
1	30	0,96	0,86	0	1,0
2	35	0,95	0,57	0	1,0
3	40	0,92	0,57	0	1,0
4	45	0,89	0,43	0	1,0
5	50	0,88	0,43	0	1,0
6	55	0,85	0,29	0	1,0
7	60	0,79	0,14	0,01	1,0
8	65	0,72	0,14	0,02	0,86
9	70	0,66	0,14	0,14	0,29
10	75	0,54	0,14	0,32	0,14
11	80	0,45	0,14	0,57	0,00
12	85	0,38	0,00	0,79	0,00

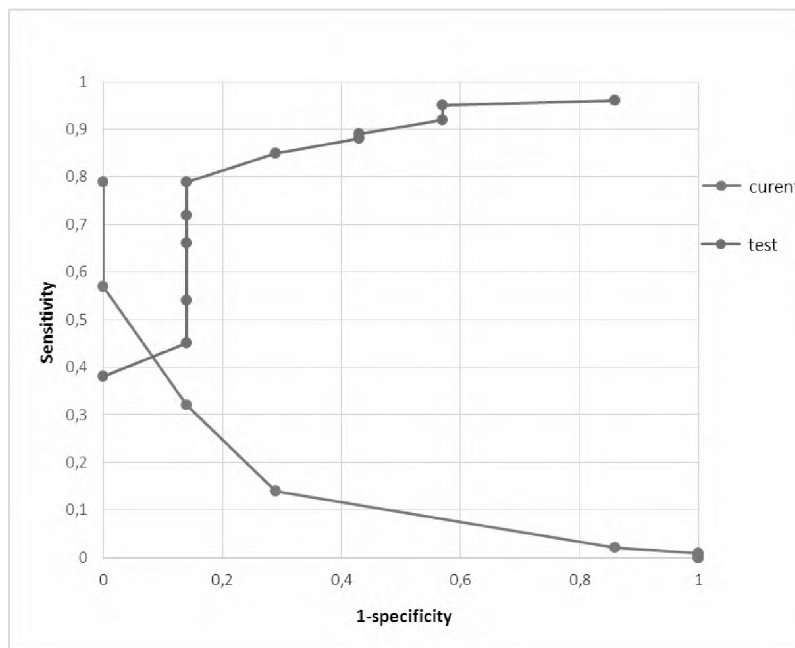


Рис. 3. ROC-аналіз результатів поточної успішності та семестрового тестового іспиту в якості маркерів включення до груп ризику при складанні ліцензійного інтегрованого іспиту "Крок".

великих значеннях специфічності результати поточного оцінювання та КСТІ є достатньо чутливими. При цьому, при малих значеннях специфічності чутливість поточного оцінювання прямує до нуля. Водночас, при малих значеннях специфічності за результатами КСТІ чутливість значно вища.

ВИСНОВКИ Запропонований метод прогнозування результатів іспиту "Крок" на основі комплексного аналізу показників поточної успішності та результатів КСТІ шляхом аналізу ROC-кривих допоможе покращити підготовку лікарів на додипломному етапі.

З'ясовано, що більш специфічними та чутливими в якості маркерів включення до груп ризику є показники тестування підсумкових модулів.

При прогнозуванні результатів іспиту "Крок-1" та визначенні групи ризику із числа студентів з низькою успішністю в якості маркерів доцільніше використовувати показники КСТІ. При складанні прогнозу в групах із високою успішністю ефективним є комплексний аналіз показників тестування та поточної успішності.

Подальші дослідження використання інноваційних інформаційних методик з метою динамічних змін у системі управління навчальним процесом суттєво покращать якість підготовки висококваліфікованих спеціалістів на додипломному етапі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Раковський Х. В. Інформаційні системи та технології у вищій школі: короткий курс, адаптований до технологій навчання : навч. посібник / Х. В. Раковський, К. О. Метешкін. – Х. : ХУПС, 2009. – 152 с.
2. Schuwirth L. W. Different written assessment methods : what can be said about their strengths and weaknesses? / L. W. Schuwirth, C. P. van der Vleuten // Med. Educ. – 2004 – № 38. – P. 974–983.
3. Girosi F. Extrapolating Evidence of Health Information Technology Savings and Costs / F. Girosi, R. Meili, R. Scoville // RAND Corporation, MG-410-HLTH. – 2005 [Електронний ресурс] / Режим доступу до сайту : <http://www.rand.org/publications/MG/MG410>.
4. Розробка тестів для дистанційних курсів : методичний посібник / М. П. Боцула, І. Н. Дудар, В. В. Швець, Я. І. Яцолт. – Вінниця : ВНТУ, 2009. – 88 с.

5. Колеснікова Н. В. Система демонстрації програм та контролю знань в інтегрованому середовищі вивчення курсу "Основи алгоритмізації та програмування" / Н. В. Колеснікова, А. В. Надєєва // Інформаційні технології в освіті. – 2009. – № 1. – С. 31–40.
6. Банчук М. В. Сучасний розвиток вищої медичної та фармацевтичної освіти й проблемні питання забезпечення якісної підготовки лікарів і провізорів / М. В. Банчук, О. П. Волощовець, І. І. Фещенко // Медична освіта. – 2007. – № 2. – С. 5–13.
7. Wass V. Standardized or real patients to test clinical competence? The long case revisited / V. Wass, R. Jones, C. Van der Vleuten // Med. Educ. – 2001. – Vol. 35. – P. 321–325.
8. Марценюк В. П. Аналіз складності алгоритму автоматизованого проектування тест-білетів в інформаційній системі перевірки знань в медичній освіті / В. П. Марценюк, А. В. Семенець // International Workshop "Problems of Decision Making under Uncertainties (PDMU-2010)", May 17-21, 2010, Abstracts. – Lviv, 2010. – P. 64–65.
9. Signal detection theory and psychophysics. – New York, NY: John Wiley and Sons Inc., 1966.
10. Hanley J. A. Sampling variability of nonparametric estimates of the areas under receiver operating characteristic curves: an update / J. A. Hanley, K. O. Najian-Tilaki // Academic Radiology. – 1997. – Vol. 4. – P. 49–58.
11. Сельський П. Р. Результати дослідження показників гемодинаміки в якості маркерів включення до груп ризику розвитку ускладнень у хворих з гіпертензією: аналіз на основі ROC-кривої / П. Р. Сельський // Медична інформатика та інженерія. – 2013. – № 3. – С. 28–34.

Отримано 26.02.15

НОВІ ПІДХОДИ ДО ОПТИМІЗАЦІЇ СИСТЕМИ ХАРЧУВАННЯ МОЛОДІ

НОВІ ПІДХОДИ ДО ОПТИМІЗАЦІЇ СИСТЕМИ ХАРЧУВАННЯ МОЛОДІ – Харчування студентів є нерациональним за рахунок недотримання режиму харчування, його якісного й кількісного складу. Система заходів раціоналізації харчування молоді передбачає проведення в цільових групах інформаційних бесід, семінарів-тренінгів, масових заходів встановлення наочних інформаційних стендів при створенні належних передумов (наявність відповідного асортименту продукції в найближчих закладах харчування за доступними цінами) з метою дотримання умов раціонального харчування, яке ґрунтується на таких принципах: 4-разовий прийом їжі з проміжками між прийомами не більше 4–5 год, відповідність харчування фізіологічним потребам організму зі збалансованим співвідношенням білків, жирів і вуглеводів, гармонійне поєднання гіркого, солоного, солодкого і кислого смаків, споживання овочів, фруктів та достатньої кількості рідини.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ СИСТЕМЫ ПИТАНИЯ МОЛОДЕЖИ – Питание студентов является нерациональным за счет несоблюдения режима питания, его качественного и количественного состава. Система мер по рационализации питания молодежи предусматривает проведение в целевых группах информационных бесед, семинаров-тренингов, массовых мероприятий, установление наглядных информационных стендов, создания надлежащих предпосылок (наличие соответствующего ассортимента продукции в ближайших заведениях питания по доступным ценам) с целью соблюдения основных принципов рационального питания, которое базируется на следующих принципах: 4-разовый прием пищи с промежутками между приемами не более 4–5 ч, соответствие питания физиологическим потребностям организма со сбалансированным соотношением белков, жиров и углеводов, гармоничное сочетание горького, соленого, сладкого и кислого вкуса, употребление овощей, фруктов, достаточного количества жидкости.

NEW APPROACHES TO OPTIMIZATION OF THE NUTRITION OF YOUNG PEOPLE – Nutrition of students are irrational by failure diet, its qualitative and quantitative composition. The system rationalization measures of food involves young people in the target group conversations informational seminars, events installation of visual information boards create proper conditions, availability of appropriate product mix Nearby dining at affordable prices to comply with the terms of nutrition, which includes 4 one-time admission, food intervals between doses of no more than 4-5 hours, matching food physiological needs of the body with balanced protein, fat and carbohydrates, harmonious combination of all four flavors: bitter, salty, sweet and sour, adequate consumption of fruits, vegetables, organic food, the use of a sufficient amount of fluid daily use “liquid” soups.

Ключові слова: принципи раціонального харчування, студенти, індекс маси тіла.

Ключевые слова: принципы рационального питания, студенты, индекс массы тела.

Key words: principles of nutrition, students, body mass index.

ВСТУП Раціональне харчування є однією з найважливіших і ефективних передумов, які забезпечують оптимально функціонування всіх органів та систем, адаптаційно-компенсаторні можливості організму і рівень здоров'я популяції [1, 2]. У зв'язку з погіршенням економічної ситуації в Україні, за останні роки якість харчування населення значно погірши-

лася через зменшення споживання м'ясних, молочних продуктів, овочів і фруктів та широкого поширення висококалорійних продуктів із низькою біологічною цінністю [1–4]. Наслідками цього є аліментарно-зумовлені гіповітамінози і гіпомікроелементози, зниження імунітету, погіршення показників фізичного розвитку, збільшення рівня серцево-судинної та ендокринної патології, захворювань шлунково-кишкового тракту, дефіцитних анемії, остеопорозів та інших неінфекційних захворювань [5–7].

Особливої уваги заслуговує стан здоров'я та умови харчування молоді, оскільки задовільний стан саме цієї соціальної групи населення є передумовою створення здорового суспільства. За даними МОЗ України, серед молодих осіб 17–18 років понад 50 % вже мають проблеми зі здоров'ям [1, 8, 9].

Метою дослідження було попередження виникнення аліментарно-зумовлених захворювань шляхом розробки системи заходів, спрямованих на оптимізацію та раціоналізацію харчування молоді.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Вивчення особливостей харчування проводили серед 400 студентів вищих професійних училищ віком 15–20 років, серед яких було 300 дівчат (75 %) та 100 юнаків (25 %). Оцінку фактичного харчування студентів здійснювали за методом 24-годинного відтворення харчування з урахуванням єдиного методичного підходу, прийнятого ВООЗ. Проводився аналіз споживання основних харчових продуктів: виробів з борошна, картоплі, овочів, фруктів і ягід, цукру, кондитерських виробів, олії, м'ясопродуктів, рибопродуктів, молокопродуктів, яєць.

Оцінку фактичного стану здоров'я студентів проводили при аналізі медичних карт, які містять інформацію, отриману з медичної довідки (форма № 086/о), та щорічного диспансерного обстеження студентів із зазначенням змін у стані їх здоров'я.

Антропометричні дослідження проводили за допомогою вагів, ростоміра, сантиметрової стрічки. Ступінь відповідності маси тіла до її зросту оцінювали за індексом маси тіла (ІМТ). $ІМТ = \text{маса} / \text{ріст}^2$. Цей показник дозволяє визначити кількість жирової тканини в організмі та допомагає оцінити ризик виникнення хвороб, пов'язаних із надмірною масою.

Повторну оцінку якості харчування та індексу маси тіла проводили через 1 рік після запровадження заходів щодо раціоналізації системи харчування студентів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Серед обстежених 136 (34 %) молодих людей були жителями міста, решта – 264 (66 %) – з районів області. Серед останніх більшість – 208 (52 %) проживали в гуртожитку, а 56 (14 %) – орендували помешкання.

За результатами опитування встановлено, що 40 (10 %) студентів повноцінно споживали їжу 4 рази на день, 100 (25 %) – 3 рази на день, 216 (54 %) – 2 рази на день і 44 (11 %) – 1 раз в день. Причому, 108

(79 %) опитаних, які дотримувалися 3–4-разового прийому їжі, проживали з батьками, ще 24 (43 %) орендували помешкання і тільки 8 (4 %) – в гуртожитку. Більшість студентів – 260 (45 %) приймали їжу 1–2 рази на добу, серед них 28 (21 %) жили з батьками, 32 (57 %) – орендували помешкання, 200 (96 %) – в гуртожитку.

Причинами такого режиму харчування студентів є пізні пробудження зранку, а після пар перекус стравами швидкого приготування. Перенесення основного прийому їжі на вечір призводить до збудження центральної нервової системи, підвищення активності кори головного мозку, що дає достатньо енергії для засвоєння матеріалу при підготовці до занять, але в поєднанні з гіподинамією веде до надлишкової маси тіла. Крім того, активація центральної нервової системи не дає можливості вчасно лягти спати, а пізні засипання тягне за собою пізні пробудження, і відсутність часу на повноцінний сніданок. Таким чином, замикається патологічне коло неправильного харчування.

При аналізі споживання перших страв встановлено, що рідку страву практично щоденно вживали 130 (96 %) студентів, які проживали з батьками, тоді як 264 (100 %) іногородців з'їдали її за 3 дні. 146 (70 %) опитаних вказали, що отримували гроші на харчування в їдальні, проте тільки 38 (26 %) осіб використовували їх за призначенням, решта 40 (10 %) – полюбили сухі концентрати, а 70 (17,5 %) – напівфабрикати.

304 (76 %) опитаних вживали достатню кількість рідини на добу, тоді як у 72 (18 %) мав місце недостатній прийом рідини, а 24 (6 %) – надмірний. Для тамування спраги 8 (2 %) респондентів використовували молоко, 24 (6 %) – солодкі води, 32 (8 %) – водопровідну воду, 48 (12 %) – соки, 80 (20 %) – каву чи чай, а 208 (52 %) – мінеральну або привозну воду.

Аналіз стану здоров'я студентів показав, що найчастіше виявлялися захворювання шлунково-кишкового тракту (гастрит, гастродуоденіт) – 34 (8,5 %) випадки, дискінезія жовчовивідних шляхів – 19 (4,75 %), вегето-судинна дистонія, сольовий діатез по 17 (4,25 %), метаболічні порушення – метаболічний синдром 13 (3,25 %), гіпоталамічний синдром 5 (1,25 %).

Серед дівчат у 29 (10 %) осіб був хронічний гастрит, гастродуоденіт, у 16 (5,3 %) – вегето-судинна дистонія, у 13 (4,3 %) – метаболічний синдром, у 13 (4,3 %) – сольовий діатез, у 12 (4 %) – анемія, у 10 (3,3 %) – ХОЗЛ. Серед хлопців найпоширенішими були хронічний гастрит та гастродуоденіт – 5 (5 %), дискінезія жовчовивідних шляхів – 4 (4 %), сольовий діатез – 4 (4 %).

Таким чином, незважаючи на досить молодий вік респондентів (15–20 років), у них вже є перші ластів-

ки неправильного харчування – захворювання шлунково-кишкового тракту (гастрит, гастродуоденіт, дискінезія жовчовивідних шляхів) та перші симптоми порушення обміну речовин – метаболічний синдром, і що особливо сумно, у 52 (13 %) дівчат. Наукові дослідження останніх років вказують на значну роль останнього у порушенні репродуктивного потенціалу.

Аналізуючи дані, наведені в таблиці 1, відмітимо, що недостатню масу тіла до зросту мали 6 осіб (1,5 %), серед яких було 5 дівчат (83 %), що, не виключено, мало місце за рахунок бажання бути стрункою та обмеження в спожитій їжі. Надмірну масу тіла (ожиріння) мали 10 (2,5 %) опитаних, серед яких було 9 (90 %) дівчат. Більшість обстежених – 320 (80 %) мали нормальну масу тіла. Особливої уваги заслуговували 64 особи (16 %), у яких діагностовано стан передожиріння, серед них 14 (22 %) – це хлопці, а 50 (78 %) – дівчата. Саме ця група молодих людей заслуговує особливої уваги щодо раціоналізації їх раціону. Принагідно відмітимо, що більшість молодих людей, що мали надлишкову масу тіла, мешкали в гуртожитку.

Основними характеристиками раціонального харчування є: 4-разове споживання їжі (проміжки між прийомами не більше 4–5 год) (сніданок (25–30 %), другий сніданок (10–15 %), обід (40–45 %), вечеря (20 %)), відповідність харчування фізіологічним потребам організму зі збалансованим співвідношенням білків, жирів і вуглеводів, гармонійним поєднанням гіркого, солоного, солодкого і кислого смаків, достатнім вживанням овочів, фруктів та достатньої кількості рідини.

Для навчання студентів щодо основних принципів раціонального харчування було встановлено яскраві інформаційні стенди "Як мені допоможе залишитись молодим і здоровим те, що я їм сьогодні?" в гуртожитку, їдальні, кутку інформації, проведено інформаційні бесіди на тему "Раціональне харчування – запорука здорової особи і нації", разом з психологом – семінар-тренінг "Хочеш бути здоровим – правильно харчуйся", міні-турнір КВК, де в смішно-грайливій формі висміювалися особи, які неправильно харчуються, показані негативні наслідки неправильного харчування, в меню їдальні долучили більше вітамінних продуктів (салати із свіжих овочів та фруктів).

Після проведених заходів кількість студентів, які харчуються рідко (1–2 рази на добу), зменшилася на 45 %, 120 (30 %) студентів почали споживати їжу 4 рази на день, 165 (41,25 %) – 3 рази на день, 105 (26,25 %) – 2 рази на день і 10 (2,5 %) – 1 раз в день, причому 130 (96 %) опитаних, які дотримуються 3–4-разового прийому їжі, проживали з батьками, ще 52 (96 %) орендували помешкання, а 103 (49 %) – в гуртожитку.

Таблиця 1. Індекс маси тіла обстежених студентів

Індекс маси тіла	Усього		Хлопці		Дівчата	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
16–18,5	6	1,5	1	1	5	1,7
18,5–25	320	80	84	84	236	78,7
25–30	64	16	14	14	50	16,7
30–35	9	2,25	1	1	8	2,7
35–40	1	0,25	–	–	1	0,3
40 і більше						

Кількість студентів, які харчуються концентратами та напівфабрикатами, зменшилась на 12,5 %, більшість почала надавати перевагу домашній їжі власного приготування, в тому числі й першим рідким стравам.

272 (68 %) студентів замінили сніданок кавою з канапкою на повноцінний прийом їжі, яку готують звечора, 304 (76 %) студентів щоденно споживають першу страву.

Слід зазначити, що 180 (45 %) опитаних відмітили покращення успішності в навчанні, оскільки на парах відчувають себе відпочившими і ситими, а відчуття голоду не відволікає від вивчення нового матеріалу.

Молоді люди усвідомили необхідність раціонального розподілу їжі протягом дня, легка вечеря за 2–4 год до сну, з одного боку, дає можливість адекватно підготуватися до занять на наступний день, а з

іншого – не перезбуджує нервову систему, дає можливість заснути, виспатись, вчасно прокинутись і поспіяти і, таким чином, розірвати патологічне коло неправильного харчування.

76 (19 %) студентів змінили своє відношення до кількості рідини, яку вживають протягом дня, 380 (95 %) опитаних почали пити достатню кількість рідини на добу, так само зменшилась кількість студентів, які вживають солодкі води, соки та каву, тепер 280 (70 %) студентів п'ють мінеральну чи привозну воду.

Аналізуючи дані, наведені в таблиці 2, відмітимо збільшення кількості осіб з нормальним ІМТ на 5 % та зменшення їх кількості з підвищеною масою тіла на 0,5 %. Правильне харчування дало можливість 2 (0,7 %) дівчатам перейти з категорії “ожиріння” в категорію “підвищена маса тіла”, що теж є позитивним результатом.

Таблиця 2. Індекс маси тіла (ІМТ) студентів після зміни системи харчування

Індекс маси тіла	Усього		Хлопці		Дівчата	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
16–18,5	5	1,25	1	1	4	1,3
18,5–25	341	85,25	90	90	251	83,7
25–30	46	11,5	8	8	38	12,7
30–35	7	1,75	1	1	6	2
35–40	1	0,25	–	–	1	0,33
40 і більше	–	–	–	–	–	–

ВИСНОВКИ 1. Харчування студентів є нераціональним за рахунок недотримання режиму харчування, його якісного й кількісного складу.

2. Серед студентів найчастіше зустрічаються захворювання шлунково-кишкового тракту, вегето-судинна дистонія, сольовий діатез, метаболічні порушення за рахунок метаболічного та гіпоталамічного синдромів.

3. Система заходів раціоналізації харчування молоді передбачає проведення в цільових групах інформаційних бесід, семінарів-тренінгів, масових заходів, встановлення наочних інформаційних стендів, при створенні належних передумов (наявність відповідного асортименту продукції в найближчих закладах харчування за доступними цінами) з метою дотримання умов раціонального харчування, яке ґрунтується на таких принципах: 4-разове споживання їжі з проміжками між прийомами не більше 4–5 год, відповідність харчування фізіологічним потребам організму, зі збалансованим співвідношенням білків, жирів і вуглеводів, гармонійним поєднанням гіркою, солоного, солодкого і кислого смаків, достатнім вживанням овочів, фруктів, достатньої кількості рідини.

4. Запровадження системи заходів раціоналізації харчування дозволило зробити харчування студентів регулярним, частішим та різноманітнішим. Специфіка молоді полягає в тому, що ця група осіб, яка шукає своє місце в суспільстві, відкриває та приймає життєві істини і цінності, виробляє своє ставлення до життя.

Саме тому цей період є найкращим для формування правильного способу життя і здорових навичок, у в тому числі щодо правильного харчування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Правильное питание. Полный справочник / М. В. Бигеева [и др.]; худ. Е. Брынчик. – М. : ЭКСМО, 2008. – 702 с.
2. Сопронок М. Т. Нітрати – прихована небезпека / М. Т. Сопронок // Безпека життєдіяльності. – 2013. – № 7. – С. 26–27.
3. Пересічний М. І. Технологія продуктів харчування функціонального призначення / М. І. Пересічний, М. Ф. Кравченко, Д. В. Федорова. – К. : Київ. нац. торг.-екон. ун-т, 2008. – 718 с.
4. Гуліч М. П. Раціональне харчування та здоровий спосіб життя – основні чинники збереження здоров'я населення // Проблеми старення и долголетия. – 2011. – Т. 20, № 2. – С. 128–132.
5. Матеріали розширеного засідання Національної ради з питань охорони здоров'я при Президентові України від 15.01.2010. – С. 41.
6. Пересічний М. І. Концепція організації харчування студентів / М. І. Пересічний, П. О. Карпенко, С. М. Пересічна // Проблеми старення и долголетия. – 2011. – Т. 20, № 2. – С. 177–188.
7. Гребенюк М. Сучасна концепція здорового та раціонального харчування - складова системи забезпечення продовольчої безпеки України / Максим Гребенюк // Підприємництво, господарство і право. – 2013. – № 6. – С. 41–45.
8. Конышев В. Критерий правильного питания / Виктор Конышев // Физкультура и спорт. – 2013. – № 1. – С. 10–11.
9. Москаленко В. Ф. Особливості харчування населення України та їх вплив на здоров'я / В. Ф. Москаленко, Т. С. Грузева, Л. І. Галенко // Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. – 2009. – № 3. – С. 64–73.

Отримано 20.02.15

UDK 616.24-006.44

©I. V. Zhulkevich, T. Yu. Uglyar, N. V. Deresh
SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"

PRIMARY PULMONARY NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

PRIMARY PULMONARY NON-HODGKIN'S LYMPHOMA – Pulmonary non-Hodgkin's lymphoma is a very rare tumor, which comprises only 0.5 % of all malignancies of lungs. Recommended treatment options include complete surgical excision, surgery followed by radiotherapy or chemotherapy alone but, the optimal therapy remains unclear. The article presents the results of treatment of the patient with primary pulmonary lymphoma, who achieved a partial response after four courses of R-CHOP chemotherapy.

НЕХОДЖКІНСЬКА ЛІМФОМА ЛЕГЕНЬ – рідкісна пухлина, що становить лише 0,5 % усіх злоякісних пухлин легень. Рекомендовані варіанти лікування включають повне хірургічне видалення, видалення з наступною променевою терапією або лише проведення хіміотерапії, але оптимальна тактика залишається невизначеною. У статті представлені результати лікування хворого з первинною лімфомою легень, у якого досягнуто часткову відповідь після проведення 4 курсів поліхіміотерапії за протоколом R-CHOP.

НЕХОДЖКІНСКАЯ ЛИМФОМА ЛЕГКИХ – редкостная опухоль, что составляет лишь 0,5 % всех злокачественных опухолей легких. Рекомендуемые варианты лечения включают полное хирургическое удаление, удаление с последующей лучевой терапией или только проведение химиотерапии, но оптимальная тактика остается неопределенной. В статье представлены результаты лечения больного с первичной лимфомой легких, у которого достигнуто частичный ответ после проведения 4 курсов полихимиотерапии по протоколу R-CHOP.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, chemotherapy, rituximab, MALT-lymphoma, lymphoma of the bronchial lymphoid tissue.

Ключові слова: неходжкінська лімфома, поліхіміотерапія, ритуксимаб, MALT-лімфома, лімфома з бронхіальної лімфоїдної тканини.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, полихимиотерапия, ритуксимаб, MALT-лимфома, лимфома с бронхиальной лимфоидной ткани.

INTRODUCTION Pulmonary non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is a very rare tumor, which comprises only 0.5 % of all malignancies of lungs, moreover, it is a rare entity and accounts less than 1 % of all lymphomas [3]. Lymphoma of lungs originates from bronchial-associated lymphoid tissue (BALT), which is histologically different from true intrapulmonary lymph nodes. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas most commonly arise from gastrointestinal tract, however, they have been described in a wide variety of extranodal sites of the body, including salivary glands, orbit and ocular adnexae, lung, skin, thyroid gland, breast, liver, kidney, bladder and prostate. While there is a recognised association of helicobacter pylori infection and gastric MALT lymphomas, no certain agents have been identified that related with pulmonary MALT lymphoma. Previously it has been showed that chronic antigenic stimulation, smoking and some autoimmune diseases could play a role as a trigger for the pulmonary MALT lymphomas[4]. Recommended treatment options include complete surgical excision, surgery followed by radiotherapy or chemotherapy alone but, the optimal therapy remains unclear. An alternative to cytotoxic chemotherapy is the use of rituximab, because

pulmonary MALT lymphoma cells typically express the CD 20 antigen. We describe here the case of pulmonary MALT lymphoma which had obtained partial response after extended 4 cycles of rituximab treatment [5].

MATERIALS AND METHODS 48 years old patient was hospitalized and later was under ambulatory monitoring in Ternopil Regional Clinical Dispensary from December 2014. He considers the disease appeared since April 2014, when routine X-ray examination had revealed the presence of multiple focal shadows in both lungs. The patient was diagnosed with pulmonary tuberculosis. In September 2014 at computer tomography (CT) examination lung cancer of upper lobe of the left lung was diagnosed and no changes in intrathoracic lymph nodes were found (Figure 1, 2).

The complexity of the case is that radiological presentation of primary lymphoma of the lung has no specific attributes. There were displays of



Figure 1. In S5 of left lung peribronchial-vascular 5x4 cm triangular infiltration was revealed, with a broad base towards pleura with air bronchogram, local pleural thickening

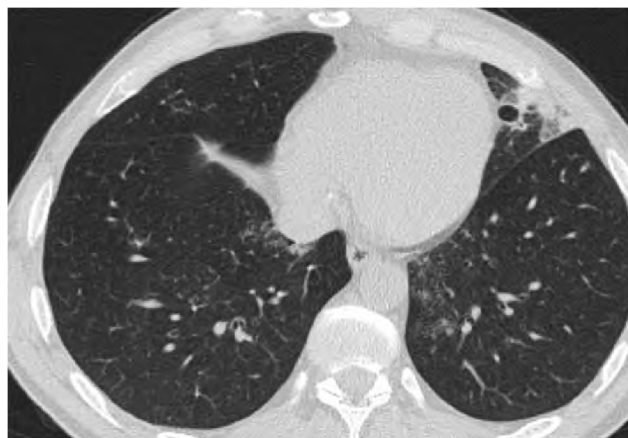


Figure 2. In S2- S6 small rounded lung nodules of average density were detected, D 0,4-0,5 cm

lymphadenopathy or other lesions typical for lymphoma (eg, spleen) that could touch up on the idea of lymphoproliferative nature of the lesion.

On 09/30/2014 left-side upper lobectomy was performed [1]. Histological diagnosis was verified by two groups of pathomorphologists in Cherkasy (Ukraine) and by prof. Giancarlo Prunery M.D., Ph.D, European Institute of oncology, Milan (Italy) (Figure 3).

Histological and immunohistochemical phenotype of the tumor was as follows – the tumor of the lung in structure and immune phenotype of tumor cells corresponds to extranodal lymphoma of the marginal zone cells of lymphoid tissue, associated with MALT-lymphoma. The patient received 4 courses of chemotherapy according R-CHOP protocol. The control CT revealed partial response to the treatment (Figure 4).

RESULTS AND DISCUSSIONS Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung is of a rare entity and although the prognosis of BALT lymphomas is favorable with 5-yr survival rates of over 85 % and median survival of over

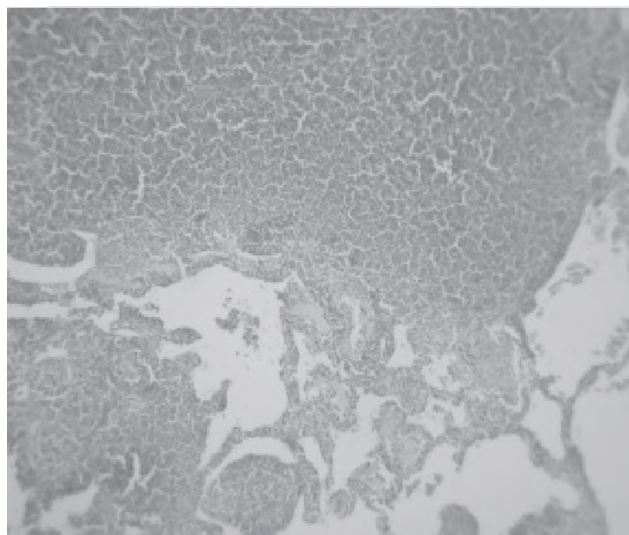


Figure 3. Histological preparation - hematoxylin-eosin 10x40.

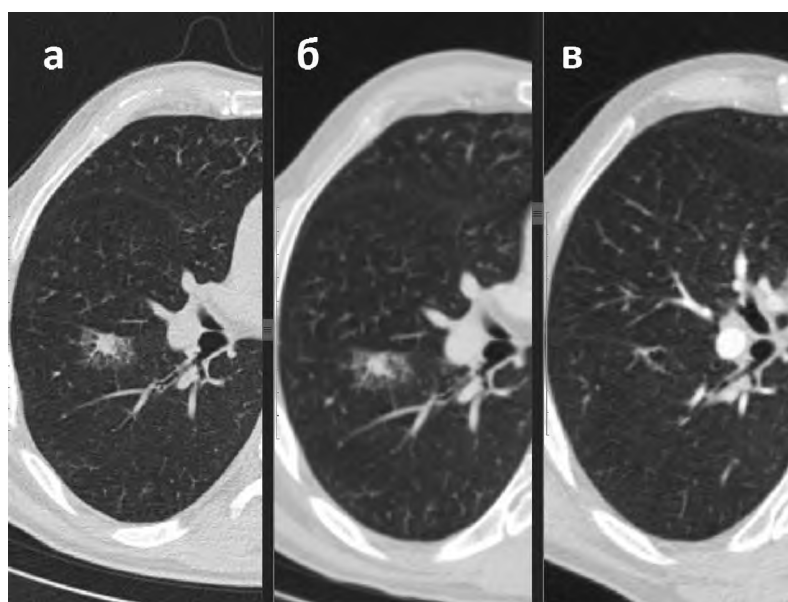


Figure 4. The dynamics of matte S6 focus in the right lung (a - initial inspection in July 2014; b - interim control after anti-tuberculosis therapy in November 2014, no response to the therapy; c - control after chemotherapy, March 2015, positive response to the treatment, regression, residual strands in the place of focus, proving its lymphoproliferative character).

10 yrs in the largest reported series, clinical features, prognostic factors, and patient management was not clearly defined. Treatment options of BALT lymphoma range from observation only to surgical resection alone or in combination with chemotherapy and radiotherapy, but, the optimal therapy remains controversial in the absence of any prospective studies [2]. Watchful waiting for asymptomatic patients with surgically unresectable disease, or single-agent chemotherapy are reasonable options. In addition, combination chemotherapy may be considered in symptomatic patients with bulky or disseminated disease. Various chemotherapeutic regimens without surgical resection have been used and reported with different outcome. Patients with unifocal disease may often undergo surgery at the first diagnosis, whereas in patients with multifocal disease there are two

choices: watchful waiting strategy or chemotherapy with or without antibody treatment [3, 5]. Rituximab is a chimeric human/mouse anti-CD 20 monoclonal antibody that has emerged in recent years as an effective therapy for NHL and other B-cell malignancies. It was approved for use in combination with CHOP chemotherapy regimen for the treatment of aggressive NHL. In the lack of prospectively collected data, the therapeutic role of rituximab is unclear.

CONCLUSIONS Nevertheless, as BALT lymphoma cells express CD 20 antigen, therefore, its use may be considered, alone or in combination with other therapy. The efficacy of rituximab in BALT lymphomas was reported [4, 5]. Eight patients with BALT lymphoma, who received single agent rituximab therapy, were previously reported. In two of seven patients complete response was achieved

with 4 and 6 cycles of rituximab, respectively. Seker et al. reported first case with BALT lymphoma treated with six cycles, weekly rituximab who had obtained complete response, while all cases received four cycles of weekly rituximab [3, 5]. In our case, partial response was obtained after four cycles rituximab chemotherapy. This report constitutes the case of BALT lymphoma successfully treated with 4 cycles of R-CHOP chemotherapy.

REFERENCES

1. A case of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) lymphoma treated with lobectomy / W. S. Choi, J. H. Cho, Y. I. Hwang [et al.] // *Tuberc. Respir. Dis.* 2007. – Vol. 62. – P. 427–431.
2. Radiation therapy for bronchial associated lymphoid tissue (BALT) lymphoma: a case report / S. Y. Song, E. K. Choi, J. H. Kim [et al.] // *J. Lung Cancer.* – 2006. – Vol. 5. – P. 114–117.
3. Extended rituximab schedules may result in increased efficacy in pulmonary malt lymphoma / M. Seker, A. Bilici, B. O. Ustaalioglu [et al.] // *Leuk. Res.* – 2009. – Vol. 33. – P. 154–156.
4. Mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of the lung: the Royal Marsden Hospital experience / H. T. Arkenau, C. Gordon, D. Cunningham [et al.] // *Leuk. Lymphoma.* – 2007. – Vol. 48. – P. 547–550.
5. Eight-cycle rituximab therapy resulted in complete remission in primary cutaneous marginal zone lymphoma / M. Seker, B. B. Ustaalioplu, A. Bilici [et al.] // *Leuk. Res.* – 2010. – Vol. 34. – P. 160–163.

Received 20.03.15

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 (СИ): 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.
E-mail: journaltdmy@gmail.com
Тел.: (0352)43-49-56, 52-80-09