

*Тернопільський державний медичний університет  
ім. І.Я. Горбачевського*

# **Здобутки клінічної і експериментальної медицини**

Науково-практичний журнал

*Ternopil State Medical University  
by I.Ya. Horbachevsky*

## **Achievements of Clinical and Experimental Medicine**

Scientific and Practical journal

**1(12)/2010**

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Головний редактор – Хара М.Р.  
Відповідальний секретар – Андрішшин О.П.

Ковальчук Л.Я.  
Швед М.І.  
Яшан О.І.  
Волков К.С.  
Бігуняк В.В.  
Мисула І.Р.  
Гнатюк М.С.  
Грубник В.В.

## РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Андрейчин М.А. (Тернопіль)  
Андрейчин С. М. (Тернопіль)  
Боднар Я.Я. (Тернопіль)  
Вадзюк С.Н. (Тернопіль)  
Галайчук І.Й. (Тернопіль)  
Геряк С.М. (Тернопіль)  
Голяченко О.М. (Тернопіль)  
Гонський Я.І. (Тернопіль)  
Гощинський В.Б. (Тернопіль)  
Грошовий Т.А. (Тернопіль)  
Гудима А.А. (Тернопіль)  
Дем'яненко В.В. (Тернопіль)  
Зербіно Д.Д. (Львів)  
Климнюк С.І. (Тернопіль)  
Кліщ І.М. (Тернопіль)  
Колесник Ю.М. (Запоріжжя)  
Кресюн В.Й. (Одеса)  
Луцик О.Д. (Львів)  
Маланчук Л.М. (Тернопіль)  
Пасечко Н.В. (Тернопіль)  
Посохова К.А. (Тернопіль)  
Середюк Н.М. (Івано-Франківськ)  
Сміян С.І. (Тернопіль)  
Файфура В.В. (Тернопіль)  
Федорців О.Є. (Тернопіль)  
Фіра Л.С. (Тернопіль)  
Черних В.П. (Харків)  
Шкробот С.І. (Тернопіль)

## ЗДОБУТКИ КЛІНІЧНОЇ І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ

(науково-практичний журнал)

Заснований у 2003 році.  
Виходить 2 рази на рік.

*Свідоцтво про державну реєстрацію:*  
серія КВ № 6793 від 18 грудня 2002 року.

Журнал “Здобутки клінічної і експериментальної медицини” затверджений постановою Президії ВАК України від 9 березня 2006 р. № 1-05/3

*Засновник і видавець:*  
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

*Адреса редакції:*  
Журнал  
“Здобутки клінічної і експериментальної медицини”

Майдан Волі, 1  
м. Тернопіль, 46001  
УКРАЇНА

Тел.: (0352) 434956  
(0352) 431133  
Факс: (0352) 524183  
e-mail: zdobutky@tdmu.edu.te.ua

*Рекомендовано до видання Вченою радою  
Тернопільського державного медичного університету  
ім. І.Я. Горбачевського  
(протокол № 21 від 29.05.2010 р.)*

*Рукописи рецензуються.*

*Редколегія залишає за собою право редагування.  
За істинність наведених результатів і реклами  
відповідальність несуть автори і рекламодавці.*

*У разі передруку матеріалів посилання на журнал  
обов'язкове.*

---

### ТДМУ

Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

Відповідальна за випуск М.Р. Хара  
Комп'ютерна верстка О.І. Пухальська  
Оформлення обкладинки П.С. Кушик

Підписано до друку 25.06.2010. Формат 60×84/8.  
Гарнітура Pragmatica.  
Друк офсетний. Ум. др. арк. 19,30. Обл.-вид. арк. 19,17  
Наклад 600. Зам. № 130

Надруковано в друкарні видавництва  
Тернопільського державного медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського  
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

---

## ЗМІСТ

### ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

<i>Т.В. Бігуняк</i> МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ХВОРОБ <i>T.V. Bihuniak</i> MEDICAL AND GENETIC ASPECTS OF MITOCHONDRIAL DISEASES .....	8
<i>М.Р. Хара, А.М. Дорохіна</i> ОКСИД АЗОТУ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННА СИСТЕМА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) <i>U.M.R. Khara, A.M. Dorokhina</i> NITRIC OXIDE AND CARDIOVASCULAR SYSTEM .....	14
<i>М.Р. Хара, Г.С. Сатурська, Р.С. Усинський</i> ХОЛІНЕРГІЧНІ РЕАКЦІЇ СЕРЦЯ, ЇХ СТАТЕВА ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ, РОЛЬ У МЕХАНІЗМАХ ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА <i>M.R. Khara, A.S. Saturska, R.S. Usynskyi</i> CHOLINERGIC REACTIONS OF HEART, THEIR SEXUAL DISTINCTIONS AND ROLE AT THE MECHANISMS OF ADRENALINE MYOCARDIUM DAMAGE .....	20
<i>М.І. Швед, О.А. Прокопович</i> ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІОНУВАННЯ ПЕЧІНКИ ТА ПЕРЕБІГОМ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА <i>M.I. Shwed, O.A. Prokopovych</i> LIVER DYSFUNCTION AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION COURSE CORRELATION (LITERATURE REVIEW AND ORIGINAL DATA) .....	26
<b>ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	
<i>Ю.В. Бобрік</i> ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ, ЩО ХАРАКТЕРИЗУЮТЬ РУХЛИВІСТЬ ХРЕБТА У ХВОРИХ НА ОСТЕОХОНДРОЗ ХРЕБТА З НЕВРОЛОГІЧНИМИ ПРОЯВАМИ ПРИ ВИКОРИСТАННІ КОМПЛЕКСНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ <i>Yu.V. Bobrik</i> THE PECULIARITIES OF LEVEL MOBILITY OF SPINE IN PATIENTS WITH VERTEBRAL OSTEOCHONDROSIS WITH NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS AFTER OF COMPLEX REHABILITATION .....	31
<i>Я.Я. Боднар, Ю.М. Орел, І.Є. Герасимюк, Н.Д. Беркита, Л.П. Боднар, М.М. Орел</i> ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ З ЛЕТАЛЬНИМ НАСЛІДКОМ У ДИТЯЧОМУ ВІСІ <i>Ya.Ya. Bodnar, Yu.M. Orel, I.Ye. Herasymyuk, N.D. Berkita, YL.P. Bodnar, M.M. Orel</i> PATHOMORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS WITH FATAL END IN CHILDHOOD .....	34
<i>О.Р. Боярчук</i> ОСОБЛИВОСТІ СПЕЦИФІЧНОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ <i>UO.R. Boyarchuk</i> THE PECULIARITY OF SPECIFIC IMMUNITY IN JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS .....	37
<i>Б.Г. Бугай</i> ОКРЕМІ КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ УРАЖЕННЯМИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ В КОНТЕКСТІ HBV- І HCV-ІНФЕКЦІЙ <i>B.H. Buhai</i> SOME CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHANGES AND FUNCTIONAL CONDITION OF THYROID GLAND IN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF HEPATOBILIARY SYSTEM IN THE CONTEXT OF HBV AND HCV-INFECTIONS. ....	40
<i>Г.О. Волохова, О.М. Стоянов</i> НЕЙРОПРОТЕКТОРНА ТЕРАПІЯ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ У ЩУРИВ <i>G.A. Volokhova, A.N. Stoyanov</i> NEUROPROTECTIVE THERAPY OF ISCHEMIC STROKE FOR RATS .....	46
<i>Я.Ю. Гомза</i> РЕЗУЛЬТАТИ КООРДИНАЦІЙНИХ ТЕСТІВ У ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ <i>Ya.Yu. Gomza</i> COORDINATION TRIALS RESULTS IN PATIENTS WITH DYSIRCULATORY ENCEPHALOPATHY .....	52
<b>Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 1</b>	<b>3</b>

<i>Л.Н. Єфременкова</i> ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВКЛЮЧЕННЯМ ПРЕФОРМОВАНИХ ФІЗИЧНИХ ФАКТОРІВ І ЛІКУВАЛЬНОЇ ФІЗКУЛЬТУРИ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ, ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ І ІМУННИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ НА ФОНІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ <i>L.N. Yefremenkova</i> INFLUENCE OF COMPLEX TREATMENT INCLUDING PREFORMED PHYSICAL FACTORS AND CURATIVE PHYSICAL TRAINING ON QUALITY OF LIFE, INSULIN-RESISTENCE AND IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRISIS AGAINST A BACKGROUND OF METABOLIC SYNDROME .....	55
<i>І.В. Загребельна, І.Ю. Кузьміна</i> ВИКОРИСТАННЯ ОКСИДУ AZOTY ДЛЯ СТИМУЛЯЦІЇ ОВУЛЯЦІЇ Й НОРМАЛІЗАЦІЇ СТРУКТУРИ ЕНДОМЕТРІЯ ПРИ ТЕРАПІЇ ЕНДОКРИННОЇ БЕЗПІЛДНОСТІ <i>I.V. Zagrebelnaja, I.U. Kuzmina</i> APPLICATION BY OXIDE OF NITROGEN FOR STIMULATION OF OVULATION AND NORMALIZATION A STRUCTURE ENDOMETRIUM AT THE THERAPY OF ENDOCRINE STERILITY .....	58
<i>Зубченко С.О</i> ЗМІНИ ВМІСТУ ФНП- $\alpha$ ПІД ВПЛИВОМ РІЗНИХ ВИДІВ ФІЗИЧНОЇ АКТИВНОСТІ У ЗДОРОВИХ ЛЮДЕЙ <i>S.A. Zubchenko</i> DETECTION OF TNF- $\alpha$ CHANGES IN HEALTHLY HUMANS DURING DIFFERENT PHYSICAL ACTIVITY .....	61
<i>С.Ю. Каратєєва, В.П. Польовий</i> СТАН ЗГОРТАЛЬНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ ЩУРІВ З ГНІЙНИМИ ПРОЦЕСАМИ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ОЗОНОТЕРАПІЇ <i>S.Yu. Karateyeva, V.P. Polyovy</i> STATE OF BLOOD COAGULATION SYSTEM IN RATS WITH PURULENT PROCESSES AGAINSTA BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS AT USING OZONOTHERAPY .....	64
<i>Л.Я. Ковальчук, І.К. Венгер, С.Я. Костів, А.Р. Вайда, І.Й. Венгер</i> ОСОБЛИВОСТІ ПЕРИФЕРІЙНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОМУ УРАЖЕННІ КЛУБОВО-СТЕГНО-ПІДКОЛІННОГО СЕГМЕНТА <i>L.Ya. Kovalchuk, I.K. Venger, S.Ya. Kostiv, A.R. Vaida</i> FEATURES PERIPHERAL HEMODYNAMICS AT ATHEROSCLEROTIC LESIONS OF ILIAC-FEMORAL-POPLITEAL SEGMENT .....	67
<i>Л.Я. Ковальчук, І.К. Венгер, О.А. Якимчук, І.В. Чепіль</i> ЛЕЙКОФЕРЕЗ У ПРОФІЛАКТИЦІ СИНДРОМУ СИСТЕМОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ <i>L.Ya. Kovalchuk, I.K. Venher, O.A. Yakymchuk, I.V. Chepil</i> LEYKOFEREZ IN THE PROPHYLAXIS OF SYNDROME OF SYSTEM INFLAMMATORY ANSWER .....	70
<i>І.А. Колеснікова, Р.Б. Кондратюк, Н.М. Сургай</i> ВПЛИВ СТРОМАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА НА ІНВАЗИВНІ ЯКОСТІ РАКУ ШЛУНКА <i>V.I.A. Kolesnikova, R.B. Kondratiuk, N.M. Surchay</i> INFLUECE OF STROMAL COMPONENT ON INVASIVE PROPERTIES OF GASTRIC CANCER .....	73
<i>І.В. Колосович, С.В. Лагода, В.О. Красовський, С.О. Бутирін, І.В. Ганоль, В.В. Сичов, Ю. Малай</i> МОРФОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ТЯЖКИХ ТРАВМАТИЧНИХ УШКОДЖЕНЬ СЕЛЕЗІНКИ <i>I.V. Kolosovych, S.V. Lahoda, V.O. Krasovsky, S.O. Butyrin, I.V. Hanol, V.V. Sychov, Yu. Malay</i> MORPHOLOGICAL SUBSTANTIATION OF SURGICAL TREATMENT OF SEVERE TRAUMATIC DAMAGES OF SPLEEN ...	76
<i>І.Я. Криницька, М.І. Марущак, О.В. Лазарчук, А.Є. Мудра, С.І. Яворська, Г.Г. Габор</i> ВПЛИВ КАРНІТИНУ ХЛОРИДУ НА ПОКАЗНИКИ ПРОТЕІНАЗО-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ ЗА УМОВИ ГОСТРОГО АЛКОГОЛЬНОГО ОТРУЄННЯ НА ТЛІ ІНТОКСИКАЦІЇ СОЛЯМИ КАДМІЮ ТА СВИНЦЮ <i>I.Ya. Krynytska, M.I. Marushchak, O.V. Lasarchuk, A.Y. Mydra, S.I. Yavorska, G.G. Gabor</i> THE EFFECT OF CARNITINE CHLORIDE ACTION ON PROTEINASE-INHIBITORY SYSTEM IN RATS WITH ACUTE ETHANOL ADMINISTRATION COMBINED WITH CADMIUM AND LEAD SALTS POISONING .....	79
<i>Ю.Ю. Кузьменко</i> ВПЛИВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ НЕФРОНА НИРКИ ЩУРІВ З ГІПОТИРЕОЗОМ <i>Y.Y. Kuzmenko</i> INFLUENCE OF MEDICAMENTOUS CORRECTION ON ULTRASTRUCTURE OF NERHRON OF RATS WITH HYPOTHYRIOSIS .....	83

<i>Н.Ю. Куричьова, І.Ю. Кузьміна</i> ЧУТЛИВІСТЬ РЕЦЕПТОРІВ ЕНДОМЕТРІЯ ДО РІЗНОМАНІТНИХ ГЕСТАГЕНІВ ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ <i>YN.U. Kurichova, I.U. Kuzmina</i> SENSITIVITY OF RECEPTORS ENDOMETRIUM TO VARIOUS GESTAGENS AT HYPERPLASTIC PROCESSES AT THE WOMEN OF LATE REPRODUCTIVE AGE .....	86
<i>О.І. Макарчук</i> ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТІВ ВІДКРИТОГО ТА ЕНДОСКОПІЧНОГО ФРОНТЛІФТИНГУ У ПАЦІЄНТОК З ІНВОЛЮТИВНИМИ ЗМІНАМИ ШКІРИ ІІІ СТУПЕНЯ <i>O.I. Makarchuk</i> COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF RESULTS OF OPEN AND ENDOSCOPIC FRONTLIFTING IN PATIENTS WITH SKIN INVOLUTIVE CHANGES OF III DEGREE. ....	99
<i>Н.Є. Моногарова, І.В. Василенко, Н.М. Сургай, Л.А. Стеценко</i> МОРФОЛОГІЧНЕ Й ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ДЕЯКИХ ВАРІАНТАХ ІДІОПАТИЧНИХ ІНТЕРСТИЦІАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЙ <i>N.Ye. Monoharova, I.V. Vasylenko, N.M. Surhay, L.A. Stetsenko</i> MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL RESEARCH OF IMMUNE REACTIONS AT SOME VARIANTS OF IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIAS .....	93
<i>Л.Г. Назаренко, Румієх Ісмаїл Хані</i> ПРОГНОЗУВАННЯ ЦЕРВІКАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ Й ВТРАТИ ВАГІТНОСТІ ДРУГОГО ТРИМЕСТРУ <i>YL.G. Nazarenko, Ismail Haniya Rumieh</i> PREDICTION CTRVICAL INSUFFICIENCY AND SECOND-TRIMESTER PREGNANCY LOSS .....	96
<i>Є.М. Нейко, П.Р. Герич, М.М. Островський, Л.М. Томащук</i> КИСЕНЬНЕЗАЛЕЖНІ ФУНКЦІЇ ФАГОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ <i>Ye.M. Neyko, P.R. Herych M.M. Ostrovsky, L.M. Tomashchuk</i> OXYGEN-INDEPENDENT FUNCTION OF PHAGOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE .....	100
<i>Ж.А. Нечіпай, І.В. Ковалюк, О.С. Хухліна, О.В. Андрусак</i> ЗМІНИ МОТОРНО-ЕВАКУАТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ШЛУНКА ТА ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ГАСТРОПАТІЮ <i>Zh.A. Nechipay, I.V. Kovalyuk, O.K. Khukhlina, O.V. Andrusyak</i> MOTOR DISORDERS OF THE STOMACH AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN DIABETES MELLITUS PATIENTS ..	105
<i>Д.Є. Ніколенко</i> ГІСТОХІМІЧНІ ТА КАРІОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СОЛІДНОЇ ФОРМИ ВНУТРІШНЬОПРОТОКОВОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ .....	107
<i>D.Ye. Nikolenko</i> HISTOCHEMICAL AND CARYOMETRY FEATURES OF SOLID FORM OF INTRADUCTAL BREAST CANCER	
<i>Нура Зоркота</i> ПРО РОЛЬ ФАКТОРІВ СПАДКОВОСТІ Й ЗАПАЛЕННЯ В ПЕРЕДЧАСНОМУ ВІДСІАРУВАННІ ПЛАЦЕНТИ <i>YNura Zorkota</i> ROLE OF HEREDITY FACTORS AND INFLAMMATION IN THE PLACENTA ABRUPTION .....	110
<i>В.А. Пастухова</i> МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ГРАНУЛ СЕКРЕТОРНИХ КЛІТИН ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ СТАТЕВОЗРІЛИХ ЩУРІВ В УМОВАХ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ ЕКСТРЕМАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ З ФІЗИЧНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ <i>V.V.A. Pastukhova</i> MORPHOMETRIC ANALYSIS OF GRANULES FROM SECRETORY CELLS OF PUBESCENT RAT'S PROSTATE GRAND THAT HAD UNDERWENT THE COMBINED INFLUENCE OF EXTREME HYPERTHERMIA AND PHYSICAL EXERCISES ..	113
<i>С.Р. Підручна, М.М. Корда, О.О. Кулянда, І.С. Кулянда, І. Р. Копитчак, О.І. Острівка, Г.Г. Шершун, І.П. Кузьмак, Н.О. Сулова, Т.Я. Ярошенко, Н.П. Саяк</i> ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ КСЕНОДЕРМОПЛАСТИКИ В КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ ПРИ КОМБІНОВАНІЙ ТРАВМІ <i>S.R. Pidruchna, M.M. Korda, O.O. Kulyanda, I.S. Kulyanda, I. R. Kopitchak, O.I. Ostrivka, G.G. Scherschun, N.P. Sayuk, N.O. Suslova, T.Ya. Yaroshenko, I. P. Kuzmak, N.O. Suslova, T.Ya. Yaroshenko, N.P. Sayuk</i> PATHOGENIC MOTIVATION OF XERODERMOPLASTIC USAGE IN HUMORAL IMMUNITY CORRECTION IN CASE OF COMBINED TRAUMA .....	117

<i>К.В. Поляков</i> ПАТОМОРФОЛОГІЯ ЛЕГЕНЕВИХ СУДИН ПРИ ВРОДЖЕНИХ ВАДАХ СЕРЦЯ З ГІПЕРКІНЕТИЧНИМ ТИПОМ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДАУНА <i>K.V. Polyakov</i> PATHOMORPHOLOGY OF LUNG VESSELS AT CONGENITAL HEART DISEASES WITH HYPERKINETIC TYPE OF PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATED WITH DOWN'S SYNDROME .....	120
<i>К.А. Посохова, М.М. Корда, М.Р. Хара, А.А. Гудима, М.І. Марущак, А.М. Пришляк, Д.Б. Коробко, О.М. Олещук, С.І. Яворська, І.Я. Криницька, Г.С. Сатурська, А.С. Вольська, О.З. Яремчук, О.О. Шевчук, О.В. Бакалець, Л.М. Палиця, В.А. Заріцький</i> ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ СКРИНІНГ ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИГІПОКСАНТІВ – ПОХІДНИХ КСАНТИНУ <i>K.A. Posokhova, M.M. Korda, M.R. Khara, A.A. Gudyma, M.I. Marushchak, A.M. Pryshlyak, D.B. Korobko, O.M. Oleshchuk, S.I. Yavorska, I.Ya. Krynytska, G.S. Saturska, A.S. Volska, O.Z. Yaremtchuk, O.O. Shevchuk, O.V. Bakalets, L.M. Palytsya, V.A. Zaritzky.</i> PHARMACOLOGICAL SCREENING OF POTENTIAL ANTIHYPOXIC AGENTS OF XANTHINE DERIVATIVES .....	123
<i>В.О. Потапов, І.С. Шпонька, О.І. Ханіна</i> КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ В ПЕРИМЕНОПАУЗИ <i>V.O. Potapov, I.S. Shponka, E.I. Khanina</i> COMPLEX RESEARCH OF ENDOMETRIUM OF PERIMENOPAUSAL WOMEN WITH HYPERPLASTIC PROCESSES ...	126
<i>А.М. Романюк, Ю.В. Лахтін, Є. В. Кузенко</i> УЛЬТРАМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ В ЕМАЛІ ЗУБІВ ОСІБ, ЯКІ МЕШКАЮТЬ В РАЙОНІ ПІДВИЩЕНОГО ВМІСТУ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ .....	130
<i>А.М. Романюк, Ю.В. Лахтін, Є. В. Кузенко</i> ULTRAMIKROSKOPIC CHANGES ENAMEL TOOTH PEOPLE LIVING IN DISTRICTS AT HIGH CONTENT OF HEAVY METAL SALTS .....	130
<i>Л.Г. Селіхова, Г.О. Коломієць</i> ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У РОБІТНИКІВ МАШИНОБУДІВНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ, ХВОРИХ НА ХОЗЛ, ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ <i>L.H. Selikhova, H.O. Kolomyets</i> DYNAMICS OF INDICES OF EXTERNAL BREATHING FUNCTION AT PATIENTS WITH COPD WHO WORK IN MACHINE-BUILDING INDUSTRY AFTER TREATMENT .....	133
<i>Т.В. Стоєва, Л.Г. Кравченко, М.В. Федін, Г.К. Копійка</i> ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДІВ ЕФЕКТИВНОГО ПРОГНОЗУВАННЯ ПРИ РЕСПІРАТОРНИХ ТА НЕФРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ДІТЕЙ <i>T.V. Stoeva, L.G. Kravchenko, M.V. Fedin, G.K. Kopyka</i> APPLICATION OF EFFECTIVE PROGNOSTICATION METHODS AT RESPIRATORY AND NEPHROLOGICAL DISEASES IN PEDIATRICS .....	135
<i>О.Є. Федорців, Воронцова Т.О., Н.Ю. Лучишин, І.В. Кубей, М.І. Кінаш, П.В. Гоцинський, Н.Б. Галіяш, В.С. Ревчук, Т.А. Ковальчук</i> ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ЗДОРОВ'Я ТА АДАПТАЦІЙНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ В СУЧАСНИХ УМОВАХ <i>O.Je. Fedortsiv, T.O. Vorontsova, N.Yu. Luchyshyn, I.V. Kubej, M.I. Kinash, P.V. Hoschynsky, N.B. Haliyash, V.S. Revchuk, T.A. Kovalchuk</i> FEATURES HEALTH AND ADAPTIVE CAPACITIES OF PRESCHOOL CHILDREN IN MODERN CONDITIONS .....	139
<i>П.В. Цвень, Г.Б. Голяченко, В.С. Килівник</i> ВІДНОВЛЮВАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ДЕРМАТОЗІВ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ. <i>P.V. Tsven, H.B. Holiachenko, V.S. Kylivnyk</i> MEDICAL REHABILITATION OF CHRONIC DERMATOSIS IN CHILDREN AND TEENAGERS .....	143
<i>Н.І. Ярема, М.В. Гребеник, О.І. Ярема</i> ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ДІАСТОЛІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІЗ СУПУТНІМ ОСТЕОПОРОЗОМ <i>N.I. Yarema, M.V. Hrebennyk, O.I. Yarema</i> PARTICULARITIES OF THE THERAPY OF HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DIASTOLIC HEART FAILURE AND CONCOMITANT OSTEOPOROSIS .....	148

## КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

- О.В. Авдеев, Є.Б. Бегош, О.Я. Видоїник*  
ВИВЧЕННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПОРОЖНИНИ РОТА В ОСІБ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП І КЛІМАТИЧНИХ УМОВ ПРОЖИВАННЯ  
*O.V. Avdeyev, Zh.B. Begosh, O.Ya. Vidoynuk*  
STUDY OF MICROBIOCENOSIS OF THE MOUTH CAVITY BY THE PERSON OF DIFFERENT AGE GROUPS AND CLIMATIC CONDITIONS OF RESIDING ..... 152
- Н.В. Банадига, О.М. Дутчак, І.О. Рогальський*  
МІСЦЕ ВТОРИННОЇ ЕКЗОКРИННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ З ПАТОЛОГІЄЮ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ  
*N.V. Banadyha, O.M. Dutchak, I.O. Rohalsky*  
PLACE OF SECONDARY EXOCRINE INSUFFICIENCY OF PANCREAS IN CHILDREN WITH PATHOLOGY OF DIGESTIVE ORGANS ..... 154
- А.В. Куценко*  
ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ВАГІТНИХ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ  
*A.V. Kutsenko*  
CYTOKINE PROFILE IN PREGNANT WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME ..... 156
- І.Я. Макоїда*  
КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЕНДОСКОПІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВКУ ХВОРОБУ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ БЕЗКАМ'ЯНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ  
*I.Ya. Makoyda*  
CLINICAL FEATURES AND ENDOSCOPIC CHARACTERISTICS OF MUCOUS MEMBRANE OF GASTRO-DUODENAL ZONE AT PATIENTS WITH DUODENUM ULCER CHOLECYSTITIS IN COMBINATION WITH CHRONIC NON-CHOLELITH ..... 158
- А.І. Мисак, В.В. Твердохліб, В.Я. Хорощ, Т.Б. Корильчук, І.Я. Микитин, С.О. Нестерук*  
НЕІНВАЗИВНІ ШЛЯХИ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ З ДОБРОЯКІСНОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ПРОСТАТИ  
*A.I. Mysak, V.V. Tverdohlib, V.Ya. Khorosh, T.B. Korylchuk, I.Ya. Mykitin, S.O. Nesteruk*  
NONINVASIVE METHOD IN THE TREATMENT OF LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA ..... 160
- А.Ю. Франчук, А.В. Бойчук, О.О. Берегуляк, О.М. Сидорчук, О.І. Данилюк*  
ЧЕРЕВНА ВАГІТНІСТЬ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК  
*A.J. Franchuk, A.V. Boychuk, O.M. Sydorчук, O.I. Danilyk, O.O. Berehulyak*  
ABDOMINAL PREGNANCY: CLINICAL CASES ..... 162

## Огляди літератури

УДК 616-056.716/.76-018.11

### МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ХВОРОБ

©Т.В. Бігуняк

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

**РЕЗЮМЕ.** Наведено аналіз літературних даних стосовно сучасних поглядів на етіологію, патогенез, принципи діагностики та лікування мітохондріальних хвороб (МХ). Причиною МХ є більше ніж 50 точкових мутацій, понад 100 делецій або дуплікацій мітохондріальної ДНК (мтДНК). Біохімічними ознаками МХ є порушення окислювального фосфорилування та зниження синтезу АТФ. Відкриття мтДНК стимулювало дослідження молекулярних механізмів мітохондріальної цитопатології. Встановлено, що швидкий темп виникнення цитоплазматичних мутацій обумовлений відсутністю інтронів та ДНК-репараційної системи у мтДНК. Дисфункція мітохондрій лежить в основі апоптозу та нейродегенеративних захворювань – хвороби Паркінсона, Гентінгтона, Альцгеймера та епілепсії. Мітохондрії є мішенями для багатьох лікарських засобів: енерготропних та тих, що мають токсичну дію.  
**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** мітохондрія, мітохондріальна ДНК, мітохондріальні хвороби.

**Вступ.** Мітохондрії відіграють центральну роль у процесі вироблення енергії клітиною. Згідно з літературними даними, на сьогодні описано сотні перебудов мітохондріального генома, асоційованих із значним спектром захворювань людини, що варіює від летальних неонатальних розладів внаслідок метаболічних порушень до нейродегенеративних захворювань похилого віку. Знання етіопатогенетичних механізмів мітохондропатій відкриває можливості їх специфічного лікування [1, 2, 7, 8, 11].

**Основна частина.** Мітохондрія (від грец. *μίτος* – нитка і *χονδριος* – зернятко) – органела, в якій енергія хімічних зв'язків органічних речовин перетворюється на енергію фосфатних зв'язків аденозинтрифосфату (АТФ) [1]. При цьому мітохондрії утилізують продукти метаболізму клітини через цикл лимонної кислоти (ЦЛК) і електронтранспортну систему. Так, продукти гліколізу і метаболізму жирних кислот перетворюються на ацетил-коензим А (ацетил-КоА) і окислюються до  $\text{CO}_2$  в ЦЛК. Амінокислоти після трансамінування також використовуються як субстрати окислення в ЦЛК загальним шляхом через утворення ацетил-КоА або специфічно – через утворення пірувату з аланіну, оксалоацетату з аспартату,  $\alpha$ -кетоглутарату з глутамату. У процесі транспорту електронів, які утворюються в ЦЛК, через ланцюгову систему носіїв (NADH/NAD,  $\text{FADH}_2/\text{FAD}$ , убіхінон, цитохром С) формуються протонні градієнти мітохондрій, які керують синтезом АТФ [3, 8].

Існує гіпотеза, що мітохондрії є результатом еволюції організмів, які проникли в примітивну прокариотичну клітину і сформували симбіотичні відносини з господарем [2]. На користь даної гіпотези свідчать значно менші молекулярні роз-

міри та складність нуклеотидної організації дезоксирибонуклеїнових кислот (ДНК) мітохондрій, порівняно з ядерною ДНК [3].

Мітохондрії є в усіх еукаріотичних клітинах, окрім еритроцитів, зрілих кератиноцитів та анаеробних найпростіших. Найбільша кількість мітохондрій спостерігається в клітинах, які споживають велику кількість енергії, наприклад, в клітинах скелетних м'язів та міокарда, в екзокринних клітинах підшлункової залози, де високий рівень синтезу секреторних білків, в овоцитах – 100 000 мітохондрій у кожній клітині (для порівняння: в сперматозоїді – 16 мітохондрій). Рівень прояву патологічного процесу в тому або іншому органі і тканині залежить від рівня залежності даної тканини від аеробного дихання. Відносна потреба тканин у енергії окисного фосфорилування зменшується в такій послідовності: центральна нервова система (використовує 20 % АТФ) → скелетні м'язи → серцевий м'яз → нирки → печінка → кістковий мозок → ендокринні залози [2, 6, 7, 12].

Мітохондрії беруть участь в процесах апоптозу та кардіопротекції; дисфункція мітохондрій лежить в основі нейродегенеративних захворювань – хвороби Паркінсона, Гентінгтона, Альцгеймера та епілепсії [7, 8]. Мітохондрії є основним джерелом супероксиду та інших активних форм кисню (АФК). Продуктантами мітохондріальних АФК є комплекси I та III і моноаміноксидаза. АФК можуть реалізувати свій пошкоджуючий потенціал при запаленні, старінні, ішемії, реперфузії, дефіциті антиоксидантів, дії ксенобіотиків, ультрафіолетового випромінювання, іонізуючої радіації. Тобто мітохондрії є не лише основним місцем виробництва АФК, але й головною мішенню їх пошкоджуючої дії [6, 7].



Мітохондрії реплікуються незалежно від хромосом ядра. При поділі клітини мітохондрії відносно рівномірно розподіляються між дочірніми клітинами. Таким чином, між мітохондріями послідовних генерацій клітин здійснюється спадкоємність. Організм може бути гомохондріальним або гетерохондріальним залежно від того, однакові чи різні мітохондрії існують в цитоплазмі його клітин [1, 11].

Термін "мітохондрія" запропонував К. Бенда у 1897 році для описаних в 1894 році Р. Альтманном органел. У 1949 році Л. Ленінджер встановив, що в мітохондріях відбувається цикл окислювального фосфорилування [7]. Це одні з найбільших органел клітини (0,2 – 2,0 мкм), вкриті двома мембранами: зовнішньою гладенькою та внутрішньою, що утворює кристи [4]. Внутрішня мембрана містить ферменти, що беруть участь у наступних процесах: 1) ферменти каталізують окисно-відновні реакції дихального ланцюга і транспорту електронів, в результаті утворюється надлишок  $H^+$  у міжмембранному просторі; 2) специфічні транспортні білки, що беруть участь в утворенні градієнта  $H^+$ ; 3) ферментний комплекс АТФ-синтетази, що синтезує АТФ. Міжмембранний простір використовується для градієнта іонів  $H^+$  на внутрішній мембрані, що є необхідною умовою синтезу АТФ [1]. Внутрішній комплекс – матрикс обмежений внутрішньою мембраною, – містить ДНК, інформаційні рибонуклеїнові кислоти (іРНК), транспортні рибонуклеїнові кислоти (тРНК), рибосоми, солі кальцію, магнію, ферменти [4]. Дані нуклеїнові кислоти обумовлюють певну генетичну автономність мітохондрій [5].

Нуклеотидна структура мтДНК людини була розшифрована у 1981 році в лабораторії молекулярної біології Медичного дослідницького центру в Кембріджі науковою групою Ф. Сенгера. МтДНК є дволанцюговою кільцевою молекулою розміром 16 569 пар нуклеотидів. Вона має 37 генів, що кодують 2 рРНК (12S, 16S рРНК), 22 тРНК і 13 поліпептидів. Усі 13 поліпептидних ланцюгів, кодованих мтДНК, беруть участь у ферментативному комплексі окисного фосфорилування (інші 90 необхідних для цього процесу ферменти кодуються ядерними ДНК (ядДНК)). МтДНК характеризується певними унікальними біологічними властивостями: 1) швидким темпом виникнення цитоплазматичних мутацій, що виникають з покоління в покоління (у 10 разів частіше, ніж у ядерній ДНК); 2) відсутністю інтронів та ефективної ДНК-репараційної системи, порівняно з ядерною; 3) величезною кількістю копій у кожній клітині (у зрілій яйцеклітині близько 100 000); 4) материнським характером успадкування (хворобу передають тільки жінки, але

хворіють особи обох статей); 5) відсутністю рекомбінацій, що пов'язано з монобатьківським типом успадкування мтДНК; 6) в одній клітині можуть співіснувати одночасно нормальні і мутантні мтДНК – явище гетероплазії. Завдяки таким властивостям мтДНК посідає особливе місце серед високополіморфних інформативних генетичних систем, що використовуються для еволюційних та криміналістичних досліджень [2, 6, 8, 9, 10, 11, 21].

Згідно з молекулярно-генетичною класифікацією, ідентифіковано 4 класи мутацій у мітохондріях: 1) місенс-мутації, які ведуть до заміни в білковій молекулі однієї амінокислоти на іншу, що порушує трансляцію в мітохондріях; 2) мутації, які порушують структуру молекул тРНК і рРНК (тобто одна основа в послідовності молекули мтДНК замінюється іншою); 3) інсерційно-делеційні мутації, коли вбудовуються або, навпаки, втрачаються основи у мтДНК; 4) мутації кількості копій мтДНК, які є мутаціями тих генів яДНК, що контролюють білки, які беруть участь у синтезі мтДНК [2, 12].

Мітохондріальні хвороби (МХ) – це гетерогенна група патологічних станів, зумовлених генетичними, структурними і біохімічними дефектами мітохондрій. МХ поділяють на спадкові та набуті [12, 13, 14].

Існуючі класифікації МХ базуються на різноманітних критеріях – клінічних, морфологічних, біохімічних та генетичних [2]. На нашу думку, найбільш повними є генетична та біохімічна класифікація МХ.

Біохімічна класифікація спадкових хвороб обміну (СХО) [11]:

1.СХО субстратного транспорту (хвороби карнітинового циклу).

2.СХО утилізації субстрату.

2.1. Хвороби обміну пірувату.

2.2. Хвороби, причиною яких є порушення мітохондріального  $\beta$ -окислення жирних кислот (недостатність ацил-КоА-дегідрогеназ).

3.СХО циклу Кребса.

4 СХО дихального ланцюга мітохондрій.

5.СХО, пов'язані з порушенням сполучення окислювання і фосфорилування.

Дихальний (електрон-транспортний) ланцюг мітохондрій складається з 5 комплексів, розташованих на внутрішній мембрані мітохондрій. I-IV-комплекси беруть участь у транспорті електронів, що утворюються в результаті циклу Кребса і  $\beta$ -окислення жирних кислот, комплекс V каталізує синтез АТФ. У транспорті електронів беруть участь електронні носії – убіхінон (коензим  $Q_{10}$ ) і цитохром С. Дихальний ланцюг мітохондрій знаходиться під контролем ядерних і мітохондріальних генів; лише комплекс II контролюється винятково ядерним геномом [12, 23].

Дефекти дихального ланцюга і отримана внаслідок цього АТФ-недостатність порушують численні функції, особливо у високоенергетичних органах, таких як сітківка ока, серце, нирки. Функція м'язів страждає внаслідок поганого їх постачання АТФ та креатинфосфатом. Дефекти дихального ланцюга можуть проявлятися у будь-якому віці. Порушення внутрішньоутробного розвитку призводять до внутрішньоутробної гіпотрофії та вад мозку. У дітей часто виникає енцефалопатія, у дорослих – міопатія. Ізольовані випадки недостатності піруватдегідрогенази (ПДГ) спричинюють затримку розвитку, м'язову гіпотонію, епілепсію, атаксію, апное, прогресуючу енцефалопатію [2]. Головним біохімічним маркером дефектів дихального ланцюга мітохондрій є уроджений лактатацидоз.

СХО циклу Кребса частіше несумісні з життям, в окремих випадках характеризуються інфантильною прогресуючою енцефалопатією, міопатією з летальним наслідком до 2 років.

СХО, пов'язані з порушенням сполучення окислювання і фосфорилування, проявляються міопатією з повільним прогресуванням, гіперметаболізмом (гіпертермія, поліфагія, полідипсія, профузна пітливість, тахікардія у спокої) [12].

Генетична класифікація МХ базується на розподілі МХ по групах за умовами успадкування [2, 11]:

1. Дефекти яДНК, що зумовлюють: а) дефекти транспорту субстрату; б) дефекти утилізації субстрату; в) дефекти ферментів циклу Кребса; г) дефекти процесів окислювання-фосфорилування; д) дефекти дихального ланцюга; е) дефекти постачання білків.

2. Дефекти мтДНК, що зумовлюють: а) спорадичні масштабні перебудови; б) точкові мутації в структурних генах; в) точкові мутації в генах, що взаємодіють із структурними генами.

3. Дефекти міжгенних сигналів: а) автосомно-домінантні множинні делеції мтДНК; б) автосомно-рецесивне пригнічення функції мтДНК.

4. Набуті пошкодження мтДНК під впливом шкідливих чинників: а) токсинів, наприклад, 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину; б) ліків, наприклад, зидовудину (AZT); в) процесу старіння.

В таблиці 1 подані найпоширеніші МХ, спричинені мутаціями [2, 6, 8, 11, 12, 13, 22].

Аналізуючи дані таблиці 1, слід відмітити ряд закономірностей:

1) не завжди МХ успадковуються по материнській лінії з повною пенетрантністю і однаковою експресивністю. Різна експресивність синдромів MERRF, MELAS обумовлена гетероплазією овоцитів за кількістю мутантних і нормальних мтДНК;

2) можлива трансформація одного синдрому в інший у випадку спільного дефекту мітохондріального ланцюга, зокрема, синдрому MERRF у синдром MELAS;

3) висока частота спорадичних випадків при синдромах Кернса-Сейра та Пірсона обумовлена тим, що великі перебудови мтДНК відбуваються після запліднення яйцеклітини і виявляються, головним чином, у соматичних клітинах, а овоцити, що містять делеції мтДНК, здебільшого не здатні до розвитку ембріона;

4) спорадичні випадки синдромів множинних делецій мтДНК можуть бути наслідком старіння і бути вторинними, оскільки є тенденція до збільшення множинних делецій з віком.

До мітохондріальної патології відносять також хворобу Паркінсона, при якій виявлено делеції мхДНК [8]. Встановлено, що кількість дефектних мхДНК в тканинах мозку у хворих на паркінсонізм більше ніж у 10 разів перевищує норму [15]. У людей з хворобою Гентінгтона виявлено дефекти комплексу III дихального ланцюга мітохондрій тканин мозку і комплексу IV виключно в мітохондріях нейронів стріатума [16]. При хворобі Альцгеймера встановлено, що дегенерація синапсомальних мітохондрій, недостатність окислювального фосфорилування, зниження активності піруватдегідрогенази і дефектності комплексу I дихального ланцюга мітохондрій асоціюються з множинними точковими мутаціями у мтДНК [17, 18]. У хворих з епілепсією виявлено патологію енергопродукуючих систем мітохондрій. Картування генів хворих на епілепсію виявили локуси мутацій у хромосомах 1q, 6p, 8q, 16p, 20q, 21q [6, 8, 19, 20].

Діагностика МХ починається із етапу складання родоводу та його аналізу для визначення типу успадкування патології в родині. Наступним є клінічне обстеження хворого та членів його сім'ї, лабораторні аналізи стану метаболізму у хворого: визначення органічних кислот, амінокислот та карнітину в крові, у добовій сечі та цереброспінальній рідині. Результати даного обстеження визначають необхідність у наступному етапі дослідження крові (прямий аналіз для визначення мутацій у мтДНК) чи матеріалу біопсії м'язів: гістохімія та електронна мікроскопія (кількість та структура мітохондрій, їх функція), біохімічному дослідженні дефектів окислювання-фосфорилування (у свіжих зразках біопсійного матеріалу) та аналізі ДНК мітохондрій [11].

Мітохондропатіям властиві як специфічні, так і неспецифічні прояви. Атиповий перебіг низки поширених захворювань може свідчити про мітохондріальне походження розвитку синдрому, зокрема, у 1-2 % хворих з інсулін-незалежним діабетом спостерігається MELAS мутація (табл. 2) [6, 11].

Таблиця 1. Мітохондріальні хвороби, обумовлені мутаціями

Назва синдрому	Етіологія	Тип успадкування	Клінічні прояви, критерії діагностики
Синдром MERRF (myoclonic epilepsy with ragged-red fiber syndrome) епілепсія з “рваними червоними м’язовими волокнами”	Точкові мутації в гені лізинової кислоти тРНК у локусах 8344, 8356 мтДНК	По материнській лінії, різна експресивність	Початок захворювання у 3-65 років; міоклонус-епілепсія, атаксія, деменція, нейросенсорна глухота, атрофія зорових нервів; лактат-ацидоз; помірне підвищення білка в лікворі; недостатність 1, 3, 4-го комплексів дихального ланцюга; ЕЕГ – “спайк-хвилі”; КТ – атрофія мозку, лейкоенцефалопатія; біопсія скелетних м’язів – “рвані червоні волокна”; прогресуючий перебіг
Синдром Лебера LHON (Leber hereditary optic neuropathy) спадкова атрофія зорових нервів, нейроофтальмопатія	Точкові мутації в гені для пептиду ND4 I комплексу дихального ланцюга у локусах 11778 (50-70 % в європеїдних популяціях, 90 % у японській популяції), 14484 мтДНК	По материнській лінії, хворіють переважно чоловіки (85 %)	Початок захворювання у 11-30 років; гостре або підгостре зниження гостроти зору на одне чи обидва ока; мікроангіопатія сітківки; прогресуючий перебіг з можливою ремісією або відновленням гостроти зору
Синдром MELAS (mitochondrial encephalomyopathy and stroke-like episodes) мітохондріальна енцефалопатія з лактат-ацидозом і інсультподібними станами	Точкові мутації в локусах 3243, 3271 мтДНК	По материнській лінії, різна експресивність	Вік маніфестації – до 40 років (частіше у 5-15 років); мігреноподібний головний біль з нудотою і блюванням; інсультподібні епізоди; судоми; ендокринопатії (цукровий діабет, гіпаратиреоз); лактат-ацидоз; органічна ацидурія; КТ – кальцифікація базальних гангліїв; біопсія скелетних м’язів – “рвані червоні волокна”; прогресуючий перебіг
Синдром Кернса-Сейра (Kearns-Sayre syndrome)	Делеції мтДНК	Висока частота спорадичних випадків	Початок захворювання до 20 років; прогресуюча зовнішня офтальмоплегія; птоз; пігментний ретиніт; мозочкова атаксія; передсердно-шлуночкова блокада серця; рівень білка у спинномозковій рідині понад 1 г/л; у крові – підвищення вмісту аланіну, зниження загального карнітину, фолієвої кислоти, лактату, пірувату; ЕМГ – первинно-м’язовий тип порушення; КТ – атрофія кори мозку, лейкоенцефалопатія, кальцифікація базальних гангліїв; біопсія скелетних м’язів – “рвані червоні волокна”
Синдром Пірсона (Pearson syndrome)	Делеції мтДНК	Висока частота спорадичних випадків	Початок захворювання – від народження або в перші місяці життя; гіпопластична анемія; порушення функції підшлункової залози; в окремих випадках – енцефаломіопатія, атаксія, деменція, прогресивна зовнішня офтальмоплегія
Синдроми множинних делецій мтДНК	Множинні делеції мтДНК	1) Менделюючі ознаки з автосомно-домінантним типом успадкування; 2) спорадичні випадки	Блефароптоз, зовнішня офтальмоплегія; м’язова слабкість; нейросенсорна глухота, атрофія зорових нервів; прогресуючий перебіг; у крові – підвищення лактату, зміна співвідношення лактату/пірувату, підвищення активності креатинфосфокінази; ЕМГ – невральний тип ураження; біопсія скелетних м’язів – “рвані червоні волокна”, зниження активності ферментів дихального ланцюга

Таблиця 2. Атипові ознаки деяких захворювань, які можуть свідчити про наявність МХ

Діагноз	Атипові ознаки	Дефект мтДНК
Аутизм	Судоми	Перебудови мтДНК
Затримка мовного розвитку	Підвищення рівня лактату плазми	MELAS
Лейкемія	Материнське успадкування, тромбоцитопенія	Перебудови мтДНК
Лейкодистрофія	М'язова гіпотонія	Перебудови мтДНК
Мігрені	Зниження слуху, інсульт, діабет	MELAS
Міоклонічна епілепсія	Міопатія	MERRF
Мозкові інсульти	Молодий вік	MELAS
Печінкова недостатність	Відсутність вірусних маркерів, підвищення рівня лактату плазми	Мутації мтДНК
Поперечні блокади серця	Молодий і дитячий вік	Мутації мтДНК
Нирковий каналцевий ацидоз	Підвищення рівня лактату плазми, гіпотонія	Мутації мтДНК
Раннє зниження слуху	Вік 20-40 років	MELAS
Розсіяний склероз	Судоми	Мутації мтДНК
Серцева недостатність	Початок до 50 років гіпертрофічної кардіоміопатії	Мутації мтДНК
Сліпота	Зорова атрофія, дистонія	LHON
Цукровий діабет II типу	Зниження слуху	MELAS
Хронічний панкреатит	Інсультподібні епізоди або тромбоцитолейкопенія	Перебудови мтДНК, MELAS
Шизофренія	Судоми	MELAS
Епілепсія	Раптовий початок у віці 1-8 років на тлі або після інфекції, нічні напади, нефокальна EEG	Перебудови мтДНК

Професор А.О. Гречаніна, проаналізувавши 23 випадки мітохондропатій у хворих віком 1-16 років [2], виділяє 4 групи діагностичних критеріїв, за яких існує висока ймовірність мітохондропатії:

1. Патологія органів зору в поєднанні з підвищеним рівнем аланіну в плазмі крові.

2. Судоми на тлі нормального вмісту гліцину в плазмі крові.

3. М'язова слабкість у поєднанні зі зниженим кетонуутворенням після 12-годинного голодування.

4. Затримка психомоторного розвитку.

Знаючи причини МХ, проводять їх специфічне лікування. Так, при лактат-ацидозі, залежно від первинного дефекту, використовують таку терапію (табл. 3) [12]:

У разі гострого лактат-ацидозу і підозри на мітохондропатію вводять кофермент Q<sub>10</sub>, рибофлавін (у новонароджених – 100 мг на добу), вітамін С, карнітин; біотин – 20 мг на добу; вітамін К<sub>1</sub> або К<sub>3</sub>. При підозрі на недостатність піруватдегідрогенази додають тіамін та α-ліпоеву кислоту [12].

Потрібно уникати препаратів, які є токсичними для мітохондрій. Зокрема, протівірусні похідні нуклеотидів (зидовудин) пригнічують активність ферментів дихального ланцюга, обмін речовин в мітохондріях серця, сприяючи розвитку карді-

оміопатії. Антидіабетичні та протипухлинні похідні сульфанілсечовини блокують мітоК<sub>АТФ</sub>-канали. Такий цитостатик, як циклоспорин А, відомий як блокатор Са-каналу в мітохондріях і попереджує апоптоз, пригнічує синтез АТФ в епітелії нирок. Гентаміцин має нейротоксичну дію, сприяючи виробленню мітохондріями АФК (ризик ниркової недостатності). Деякі цефалоспоринони мають структурну подібність з карнітином і сповільнюють його транспорт в ниркових мітохондріях, понижуючи енергетичну функцію цих органел. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) роз'єднують окислення та фосфорилування, знижують продукцію АТФ, інгібують аденіннуклеотидтрансферазу, викликаючи порушення трансмембранного потенціалу мітохондрій (в мікромолярній концентрації – диклофенак, дифлунісал, піроксикам, мефенамова, толфенамова та флуфенамова кислоти; в мілімолярній концентрації – дипирон, саліцилова та ацетилсаліцилова кислоти) [7]. Такі лікарські засоби, як вальпроати, барбітурати, тетрацикліни, хлорамфенікол, також пригнічують дихальний ланцюг мітохондрій [12].

**Висновки.** 1. Мітохондрії – двомембранні органели еукаріотичних клітин, на яких відбувається синтез АТФ та утилізація продуктів метаболізму клітини. I, III, IV, V комплекси дихаль-

Таблиця 3. Терапія при різних формах лактат-ацидозу

№	Дефект	Терапія
1	Глюкозо-6-фосфатаза	Дієта, збагачена вуглеводами
2	Фруктозо-1-6-дифосфатаза	Дієта, збагачена вуглеводами
3	Піруваткарбоксілаза	Дієта, збагачена вуглеводами
4	Фосфатдегідрогеназний комплекс	Бідна на вуглеводи або кетогенна (60 % енергії – жири) дієта, дихлорацетат, тіамін, карнітин
5	Біотинідаза	Біотин
6	Карбоксілаза	Біотин
7	NADH-CoQ редуктаза	Нікотинамід, рибофлавін, карнітин
8	MELAS, MERRF	Нікотинамід, рибофлавін
9	Цитохромоксидаза	Дихлорацетат, карнітин
10	Синдром Кернса-Сейра	Дихлорацетат, карнітин
11	Дефекти окислювання жирних кислот	Карнітин

ного ланцюга мітохондрій знаходяться під контролем ядерних і мітохондріальних генів, II комплекс контролюється ядерним геномом.

2. Біологічними властивостями мтДНК є: швидкий темп виникнення цитоплазматичних мутацій; відсутність інтронів та ДНК-репараційної системи; велика кількість копій у кожній клітині; материнський характер успадкування; відсутність рекомбінацій.

3. Основними біохімічними ланками патогенезу МХ є порушення дихального ланцюга мітохондрій, обміну пірувату, мітохондріального β-окиснення жирних кислот, циклу Кребса та сполучення окислювання і фосфорилування.

4. Згідно з генетичною класифікацією, МХ виникають внаслідок: дефектів яДНК, мтДНК, міжгеномних сигналів та набутих пошкоджень мтДНК під впливом шкідливих чинників.

5. Мітохондропатіям властиві як специфічні, так і неспецифічні прояви. Атиповий перебіг низки поширених соматичних захворювань може свідчити про мітохондріальне походження розвитку синдрому.

6. Для діагностики МХ використовують генеалогічний, біохімічний методи; прямий аналіз

крові для визначення мутацій у мтДНК; гістохімію та електронну мікроскопію матеріалу біопсії м'язів; ДНК-аналіз мітохондрій.

7. Основними клінічними діагностичними критеріями МХ є: патологія органів зору в поєднанні з підвищеним рівнем аланіну в плазмі крові; судоми на тлі нормального вмісту гліцину в плазмі крові; м'язова слабкість у поєднанні зі зниженим кетонуутворенням після 12-годинного голодування; затримка психомоторного розвитку.

8. Терапія МХ проводиться етіотропно та патогенетично. Оптимізують енергообмін енерготропні засоби (карнітин, рибофлавін, нікотинамід, біотин, дихлорацетат, кофермент Q<sub>10</sub>).

9. Токсичними для мітохондрій є ряд алопатичних фармпрепаратів (зидовудин, антидіабетичні та протипухлинні похідні сульфанілсечовини, циклоспорин А, гентаміцин, тетрацикліни, деякі цефалоспоринони та НПЗЗ, вальпроати, барбітурати, хлорамфенікол).

10. Дисфункція мітохондрій лежить в основі апоптозу та нейродегенеративних захворювань – хвороби Паркінсона, Гентінгтона, Альцгеймера та епілепсії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Пішак В.П., Мажора Ю.І. Медична біологія. – Вінниця: Нова книга, 2004. – С. 66-68.  
 2. Медична генетика: Підручник / За ред. О.Я. Гречаніної, Р.В. Богатирьової, О.П. Волосовця. – К.: Медицина, 2007. – С. 30-37, 44-69.  
 3. Губський Ю.І. Біологічна хімія: Підручник. – Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – С. 48.  
 4. Путинцева Г.Й. Медична генетика: Підручник. – 2-ге вид., перероб. та доп. – К.: Медицина, 2008. – С. 24.  
 5. Сабадишин Р.О., Бухальська С.Є. Медична біологія: Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів I-II рівнів акредитації. – Вінниця: Нова Книга, 2008. – С. 38.

6. Lynn B. Jorde, John C. Carey, Michael J. Bamshad, Raymond L. White. Medical Genetics. – III-rd edition, 2006. – P. 16, 101-104.  
 7. Жевжик А., Войцак Л. Митохондрии как фармакологическая цель // Биологическая терапия. – 2009. – № 1. – С. 10-14.  
 8. Зозуля Ю.П., Черченко А.П. Мітохондральні захворювання центральної нервової системи // Український медичний часопис. – 2002. – № 5 (31). – С. 17-22.  
 9. Кулікова Н.А., Ковальчук Л.Є. Медична генетика. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 106.  
 10. Біологія: В 2 кн. Кн. 1: Учеб. для медиц. спец. вузов / В.Н. Ярыгин, В.И. Васильева, И.Н. Волков, В.В. Синельщикова; Под ред. В.Н. Ярыгина. – 3-е изд., стер. – М.: Высш. шк., 2000. – С. 185-186.

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики**

11. Бужівська Т.І. Основи медичної генетики. – Київ: Здоров'я, 2001. – С. 89-94.
12. Клінічна генетика / Т.В. Соркман, В.П. Пішак, І.С. Ластівка, О.П. Волосовець. – Чернівці: Медуніверситет, 2006. – С. 123-135.
13. Thorburn DR, Dahl HH (2001) Mitochondrial disorders: genetics, counseling, prenatal diagnosis and reproductive options. *Am J Med Genet* 106: 102-114.
14. Wallace DC (1999) Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 283: 1482-1488.
15. Ozawa T., Tanaka M., Sudiama S. et al. (1991) Patient with idiopathic cardiomyopathy belonging to same mitochondrial DNA gene family of Parkinson's disease and mitochondrial encephalopathy. *Biophys. Res. Commun.*, 177: 518-525.
16. Parker W.E., Boyson S.J., Luder A.S., Parks J.K. (1990) Evidence for a defect in NADH: ubiquinone oxidoreductase (complex I) in Huntington's disease. *Neurology*, 40: 1231-1234.
17. Lin F.N., Lin R., Wiesniewski H.M. (1992) Detection of point mutation in codon 331 of mitochondrial NADH dehydrogenase subunit 2 in Alzheimer's brains. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 182: 238-246.
18. Shapira A.N., DiMauro S. (1994) Mitochondrial Disorders in Neurology. Oxford, Henemann, 450 p.
19. Durner M., Sander T., Greeberg D.A. et al. (1991) Localization of idiopathic generalized epilepsy on chromosomes 6p in families of juvenile myoclonic epilepsy patients. *Neurology*, 41: 1651-1655.
20. Delgado-Escueta A.V., Serratosa J.M., Liu A. et al. (1994) Progress in mapping human epilepsy genes. *Epilepsia*, 35(1): 29-40.
21. Schwartz M, Vissing J (2002). Paternal inheritance of mitochondrial DNA. *N. Engl. J. Med.* 347 (8): 576-80.
22. Finsterer J (2007). Hematological manifestations of primary mitochondrial disorders. *Acta Haematol.* 118 (2): 88-98.
23. Scarpulla RC. (2006). Nuclear control of respiratory gene expression in mammalian cells. *J Cell Biochem.* 97(4): 673-83.

## MEDICAL AND GENETIC ASPECTS OF MITOCHONDRIAL DISEASES

©T.V. Bihunyak

*Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky*

**SUMMARY.** The paper gives a review of modern research data on the etiology, pathogenesis, the principles of diagnosis and treatment of mitochondrial diseases (MD). The mitochondrial disease-causing mutations seen in mitochondrial DNA (mtDNA) include more than 50 point mutations and more than 100 deletions or duplications. The biochemical evidences of MD are the disorders in oxidative phosphorylation and decrease in ATP synthesis. The discovery of mtDNA has speeded up the research of molecular mechanisms of mitochondrial cytopathology. It has been found out that a high cytoplasmic mutation rate is caused by the lack of introns and DNA-reparative system in mtDNA. Mitochondrial defects appear to contribute to the apoptosis and ageing-related neurodegenerative disorders, such as Parkinson's, Huntington's, Alzheimer's diseases and epilepsy. Mitochondria are the targets of some energytropic and toxic medicines.

**KEY WORDS:** mitochondria, mitochondrial DNA, mitochondrial diseases.

УДК 616.1:546.17

## ОКСИД АЗОТУ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННА СИСТЕМА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

©М.Р. Хара, А.М. Дорохіна

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

**РЕЗЮМЕ.** В огляді подано інформацію про роль оксиду азоту в підтримці серцево-судинного гомеостазу шляхом регулювання ряду функцій: модулювання тону судин, сили та частоти серцевих скорочень. Розглянуто необхідність та важливість системи оксиду азоту для підтримки балансу симпатичної та парасимпатичної ланок автономної нервової системи, що є необхідною умовою для сприятливого перебігу і завершення патологічного процесу в серці.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** оксид азоту, синтаза оксиду азоту, L-аргінін, ендотелій, кардіоміоцити.

**Вступ.** Величезний інтерес дослідників усього світу, в тому ж числі й вітчизняних [2-4, 6-9], до вивчення патогенетичної ролі оксиду азоту за умов розвитку патології серцево-судинної системи був обумовлений появою публікацій про

ендотелій-залежний фактор релаксації судин (ЕЗФР), ідентичний оксиду азоту (NO), а численні медикаментозні середники, наприклад нітрогліцерин, реалізують свою ангіотропну функцію завдяки вивільненню NO з нітратів. Суттєве збільшен-

ня кількості експериментальних та клінічних даних про спектр фізіологічних ефектів NO у тканинах-мішенях та наявність дискусії щодо ефектів в умовах патології свідчить про актуальність вивчення ролі даного метаболіту в життєдіяльності серця та судин з метою ширшого та ефективнішого застосування лікувальних засобів, здатних змінювати активність утворення та дії NO, зокрема в кардіології.

**Основна частина.** Оксид азоту (NO) є загальноновизнаним регулятором життєвих функцій організму людини і тварин. Ця молекула викликає розслаблення гладеньких м'язів стінок кровоносних судин, пригнічує агрегацію тромбоцитів та їх адгезію. NO є необхідним для роботи і центральної, і автономної нервової систем, регулює діяльність органів дихання, шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи. NO притаманна і цитостатична активність (один із основних компонентів клітинного захисту). Утворення цього агента імунокомпетентними клітинами забезпечує захист організму від бактеріальних та злоякісних клітин. Цікавими є дані про участь NO у процесі апоптозу (запрограмованій смерті клітин) [2, 3, 17].

NO – це автокринний та паракринний медіатор, оскільки синтезуючись в одних клітинах, він здатний впливати на метаболічні процеси як у цих клітинах, так і в сусідніх [11, 17]. На сьогодні вважають, що є два основні шляхи утворення ендогенного оксиду азоту: NO-синтазний та нітритредуктазний, що утворюють цикл оксиду азоту. У першому випадку NO синтезується *de novo* в результаті окислення L-аргініну з одночасним утворенням іншої амінокислоти L-цитруліну під впливом NO-синтаз [1–3, 5, 18]. Нітритредуктазний шлях передбачає утворення NO шляхом реутилізації за участі гемоглобінової, ксантиноксидазної, циклооксигеназної та цитохром P-450 нітритредуктазної систем [3].

NO-синтази (NOS) – це група АТФ-незалежних ферментів, які належать до класу гемумісних цитохромів і відрізняються амінокислотною послідовністю у білковій частині молекули та механізмами, що регулюють їх активність. Традиційно розрізняють три ізоформи NO-синтаз, які отримали свою назву відповідно до типу клітин, де їх вперше було ідентифіковано: NOS-1 – нейрональна або мозкова (nNOS), NOS-2 – індукційна або макрофагальна (iNOS) та NOS-3 – ендотеліальна (eNOS) [3, 5, 11, 16, 18]. Інколи виділяють ще й мітохондріальну NOS (mtNOS), яку з огляду на спорідненість амінокислотної послідовності відносять до підтипу nNOS [2].

Залежно від фізіологічного значення ізоформи NO-синтаз поділяються на конститутивну (cNOS) та індукційну (iNOS) синтази оксиду

азоту, які відрізняються каталітичними та кінетичними властивостями [2, 4, 11, 16]. Конститутивна NO-синтаза, до якої належать дві ізоформи – nNOS та eNOS, постійно знаходиться в цитоплазмі. Її активність залежить від концентрації кальцію та кальмодуліну, а також регулюється кальцій-незалежними механізмами: рівнем ендогенних інгібіторів NOS, фосфорилуванням серину та дефосфорилуванням треоніну [15, 16]. Конститутивні синтази мають переважно фізіологічне значення. Вони сприяють утворенню невеликої кількості NO у відповідь на рецепторну стимуляцію. Так, збільшення синтезу NO ендотеліальною NOS зазвичай є сприятливим для організму, оскільки запобігає розвитку тромбозу, спазму судин, вільнорадикальному ушкодженню [4, 17].

Індукційна (макрофагальна) NOS синтезується у відповідь на дію певних цитокінів чи ліпополісахаридів бактеріального походження, а також при гіпоксичних впливах. Ця форма проявляє свою активність лише через 6-8 год, що необхідно для активації генів та початку синтезу ферменту після зовнішнього впливу на клітину. У такому випадку продукується величезна кількість NO (в 100-1000 разів більше, ніж синтезують конститутивні форми). Оскільки великі дози NO токсичні для клітин, саме ця ізоформа ферменту відіграє важливу роль у пригніченні активності бактеріальних та пухлинних клітин [2, 3, 4, 11, 17].

Налічується 6 важливих кофакторів, які регулюють процес утворення NO синтазами; нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат; флавінаденіндинуклеотид; флавінмононуклеотид; тетрагідробіоптерин; гем; кальмодулін.

NO може вступати в реакцію з гемічною групою гемоглобіну та іншими гемумісними протеїнами і ферментами, утворюючи при цьому метгемоглобін, який можна розглядати як транспортну сполуку NO [4, 11, 14]. NO утворюється як у спокій (базальна секреція NO), так і у відповідь на різноманітні чинники (стимульована секреція NO): підвищення тиску в судинному руслі, циркуляція біологічно активних субстанцій, таких як норадреналін, вазопресин, брадикінін, ацетилхолін, серотонін, гістамін, компоненти каскаду коагуляції, ендотеліальні вазоконстриктори – ендотелін – та ін. [2, 4, 11, 12, 17]. Одним із основних продуктів метаболізму NO є іони  $\text{NO}_2^-$  та  $\text{NO}_3^-$ . Перші в організмі ссавців перетворюються в NO та  $\text{NO}_3^-$ , а останні, як правило, виводяться з організму.

Утворення NO в процесі нітритредуктазної реакції в 1000 разів вище за інтенсивність NO-синтазної реакції. За фізіологічних умов значення низької активності шляху L-аргінін–NO полягає у лімітуванні надходження субстрату  $\text{NO}_2^-$  до

сильнішого нітритредуктазного компонента циклу оксиду азоту. Основним чинником, який забезпечує активну роботу нітритредуктазних систем з гемвмісними білками – гемоглобіном, міоглобіном, цитохромоксидазою та цитохромом P-450, є дефіцит кисню. Кисень інгібує нітритредуктазну активність гемвмісних білків, а гіпоксія/ішемія та функціональне навантаження активують цикл оксиду, за рахунок впливу на “сильніший” нітритредуктазний компонент [2, 3].

В клітинах серця представлені всі три ізоформи NO-синтаз. За даними літератури, nNOS розташована в неадренергічних–нехолінергічних нервових терміналях (так званих ніттергічних) провідної тканини серця та у симпатичних постгангліонарних нервових терміналях [11, 14]. Neil Herring вказує, що розташовуючись у клітинах серцевих гангліїв та нервових волокнах, які іннервують синоатріальний вузол, нейрональна NO-синтаза одночасно локалізована з ацетилхолінтрансферазою. Таким чином NOS-вмісні нейрони належать і до холінергічної ланки автономної нервової системи, а їхня кількість становить близько 15 % [15]. Ralph A. Kelly стверджує, що більшість nNOS розміщено в передсердях, вздовж епікардіальних вільних артерій та у провідній тканині серця, зокрема в синоатріальному та атріовентрикулярному вузлах, і знаходиться не лише в нервових волокнах та нейронах, а й на мембранах саркоплазматичного ретикулулу кардіоміоцитів [16]. В аналізованих літературних джерелах зустрічаються дані, що за умов обмеження доступності субстрату (L-аргініну) nNOS легко переходить до утворення супероксиданіону ( $O_2^-$ ) замість NO. Це має надзвичайно важливе значення при патології серця та судин, адже тоді повністю виключається механізм NO-ергічної регуляції та підвищується утворення вільних радикалів [2, 5, 6, 18].

NO синтезується і мітохондріальною NOS (mtNOS), а його рівень залежить від стану електротранспортного ланцюга мітохондрій. Тому NO, відіграючи регуляторну роль у мітохондріальному метаболізмі, здатний ініціювати розвиток мітохондріальних дисфункцій, результатом яких є апоптична загибель клітин чи некроз [2, 3]. На думку Andrea L. Fellet, у фізіологічній кількості в міокарді NO продукується двома ізоформами: mtNOS, яка синтезує 55-62 %, та цитозольною фракцією eNOS, яка продукує 38-45 % від загальної кількості оксиду азоту [14].

iNOS вперше було ідентифіковано та вивчено у макрофагах, проте, як виявилось пізніше, під впливом цитокінів індукція iNOS можлива практично в будь-яких типах клітин, включаючи клітини ендокарда та ендотелію, гладком'язові

клітини судин, фібробласти, кардіоміоцити [2, 4, 11, 18]. У здоровому серці iNOS відсутня (знаходиться лише в клітинах імунної системи – лімфоцитах та макрофагах, які наявні в крові). Проте за певних патологічних умов, таких як міокардит, кардіоміопатія, міокардіальна ішемія, під дією цитокінів відбувається експресія гена iNOS в міокардіальних (інтрамуральних) нейронах та кардіоміоцитах [17].

iNOS знаходиться у розчинній формі, а регуляція її активності відбувається на рівні експресії мРНК. Ця ізоформа синтезується не лише у відповідь на дію цитокінів, а й інших агентів, зокрема ендотоксину (ліпополісахариду), інтерлейкіну (IL)- $1\beta$ , фактора некрозу пухлин (TNF), інтерферону- $\gamma$ , IL-6. Виявилось, що у процес індукції цитокінами iNOS втягнуто багато факторів. Серед них особливе місце відводиться активації ангіотензину II та  $\alpha$ -адренорецепторів, протейінази, зростанню рівня цАМФ. Все це у кінцевому результаті призводить до експресії iNOS в кардіоміоцитах. І навпаки, коли iNOS вже індукована цитокінами в кардіоміоцитах, спостерігається зменшення утворення цАМФ при стимуляції агоністами  $\beta$ -адренорецепторів [14].

Цитокіни впливають не лише на iNOS, а й посилюють експресію інших білків, які в свою чергу підвищують її активність в кардіоміоцитах. TNF, стимулюючи експресію iNOS у фібробlastах, зменшує синтез зазначеного ензиму у відповідь на дію цитокінів в ендотелії мікроциркуляторного русла, в кардіоміоцитах та в гладком'язових клітинах судин. Саліцилати (аспірин) пригнічують активність iNOS серцевих фібробlastів *in vitro* [11]. Глюкокортикоїди також здатні пригнічувати індукцію iNOS цитокінами шляхом підвищення експресії фосфопротейну остеопонтину, який в свою чергу знижує синтез iNOS у відповідь на дію цитокінів в клітинах ренального епітелію, кардіоміоцитах та ендотелії мікроциркуляторного русла [16].

iNOS відіграє важливе значення при вірусних та бактеріальних ендо-, міо- і панкардитах, ревматичній хворобі серця, інфаркті міокарда. В даному випадку роль NO не однозначна. З одного боку він проявляє захисний антибактеріальний ефект, а з іншого, синтезуючись у великій кількості, зменшує скоротливість міокарда, індукуює апоптоз різних типів клітин серця, у тому числі й кардіоміоцитів, сприяючи таким чином виникненню та прогресуванню серцевої недостатності. Підвищення утворення NO в судинах на тлі інфекції може завершуватись розвитком інфекційно-токсичного шоку з розвитком стійкої вазодилатації, гіпотензії та нечутливості до судинозвужувальних середників [2, 5, 7, 11, 16].



eNOS постійно наявна в клітинах ендокарда, синоатріального та атріовентрикулярного вузлів серця, ендотелії артерій, вен, капілярів, у нирковому епітелії, скелетних м'язах, моноцитах та тромбоцитах. Існують літературні дані про наявність eNOS в кардіоміоцитах передсердь та шлуночків [11, 16, 18]. Встановлено, що активність eNOS у кардіоміоцитах зростає при збільшенні частоти серцевих скорочень та в умовах гіпоксії [17].

Особливістю цієї ізоформи є здатність перебувати як у розчинному стані, так і зв'язаною з мембраною. У більшості кардіоміоцитів та ендотеліоцитів eNOS знаходиться в кавеолах мембрани. Кавеолін-1 (знайдено в ендотелії мікроциркуляторного русла) та кавеолін-3 (розташований в кардіоміоцитах) – це головні структурні білки кавеоли мембрани клітини. Ці протеїни здатні циркулювати між плазматичною мембраною та апаратом Гольджі, на ендотелії якого також може розміщуватись eNOS, завдяки чому NO є внутрішньоклітинним месенджером. Локалізація eNOS в цитоплазматичній мембрані клітини відіграє важливе значення для передачі сигналу за участі NO при напруженні зсуву ендотеліоцитів, що виникає при зростанні сили та швидкості кровотоку [11, 16]. Посттрансляційна модифікація, а саме фосфорилування eNOS протеїнкіназами C та A, а також кальмодулінкіназою-2, забезпечує перехід ензиму в цитозольну (розчинну) фракцію. Існують окремі дані щодо здатності брадикініну шляхом депальмітизації ендотеліальної ізоформи перетворювати її в розчинну форму, які проте не були підтверджені іншими дослідженнями [11]. Проте встановлено, що застосування брадикініну та субстанції P призводить до підвищення утворення NO завдяки підвищенню активності eNOS. Ці біологічно активні речовини реалізують свої впливи через збільшення вмісту внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$ . Крім того, брадикінін може впливати на активність eNOS шляхом підвищення рівня pH у клітині [16].

NO, синтезований ендотеліальними клітинами вінцевих судин, бере участь у регуляції коронарного кровотоку, інгібує адгезію моноцитів та тромбоцитів до ендотелію, пригнічує агрегацію тромбоцитів. Впливаючи на гладеньком'язові клітини судин, NO здатний також викликати їх розслаблення, інгібувати міграцію та проліферацію [2, 5, 7, 11, 16].

З викладеного вище стає зрозумілим, що NO продукується практично всіма типами клітин, що знаходяться в серці, і здійснює регуляцію діяльності цього органа як судинно-залежним, так і судинно-незалежним шляхами. До першого на-

лежить регуляція тонусу вінцевих судин, тромботворення, проліферативних та запальних процесів, а останній передбачає прямий вплив NO на скоротливість кардіоміоцитів: від тонкої регуляції спряження процесів збудження та скорочення до модулювання (пре- та постсинаптичної) передачі сигналів автономної нервової системи [2, 11].

Оксид азоту здатний легко проникати крізь клітинні мембрани, тому концентрація даної речовини всередині клітини дорівнює сумі NO, синтезованого в ній, та NO, що утворився в сусідній клітині та надійшов шляхом дифузії. Біологічні ефекти NO залежать від кількості утвореного NO, кількості та різноманітності молекулярних мішеней вздовж усього шляху дифузії з місця синтезу та стану окисно-відновних процесів. Серед молекулярних мішеней чільне місце посідають гемові протеїни. Адже ефект NO пов'язаний із впливом на гемову групу розчинної форми гуанілатциклази, що призводить до активації ензиму та зростання синтезу циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). Даний циклічний нуклеотид є активним внутрішньоклітинним посередником, що здатний модулювати роботу іонних каналів мембрани, активуючи протеїнкіназу G та інші кінази, регулювати процеси фосфорилування білків, змінювати активність фосфодіестерази. Саме завдяки цГМФ відбувається релаксація гладеньком'язових клітин судинної стінки, що і спричинює вазодилатацію; забезпечується контрактильна функція міокарда, через підсилення релаксації шлуночків та збільшення діастолічного розтягнення; інгібується адгезія та агрегація тромбоцитів [1, 4, 11, 14, 16, 18].

NO здатний регулювати антиоксидантні властивості кардіоміоцитів, через послаблення активності глутатіонпероксидази [2, 14]. Проте у великих концентраціях він діє на клітину токсично, що пов'язано як з прямою дією на залізовмісні ферменти, так і з утворенням високореактивної вільнорадикальної сполуки – пероксинітриту. Останній утворюється в реакції з супероксид аніоном ( $O_2^-$ ). Токсичний ефект NO полягає в інгібуванні мітохондріальних ферментів, що викликає зниження утворення АТФ, а також ферментів, які беруть участь у синтезі ДНК. Це призводить до активації захисних механізмів, зокрема стимуляції полі-АДФ-рибозо-синтази, що поглиблює дефіцит АТФ та в кінцевому результаті сприяє загибелі клітини. Саме таке пошкодження ДНК під впливом NO є одним із механізмів розвитку апоптозу (особливого типу клітинної смерті, що регулюється геномом самої клітини) [2, 11].

Вплив оксиду азоту на контрактильну функцію серця є двояким, залежно від кількості утвореного NO. Так, у малих кількостях він проявляє

позитивний інотропний ефект, а у великих – негативний. Увесь ланцюг дії молекули NO в серці обумовлений взаємодією з кисневими радикалами чи скевенджерами, такими як міоглобін, якого досить багато у кардіоміоцитах [17, 18].

Модулюючі ефекти ендогенного NO на  $\beta$ -адренергічний шлях реалізуються через гуанілатциклазу та протеїнкіназу G. NO через зростання кількості цГМФ стимулює фосфодіестеразу II типу, що призводить до зниження рівня цАМФ (екзогенний оксид азоту може викликати стимулювання фосфодіестерази III типу, яка призводить до протилежного ефекту – зростання вмісту цАМФ). NO активує протеїнкіназу G, яка викликає, з одного боку, пригнічення  $Ca^{2+}$ -току через канали L-типу, а з іншого – фосфорилування тропоніну-1, що призводить до зменшення чутливості кардіальних міофіламентів до  $Ca^{2+}$ . Обидва механізми призводять до зменшення  $\beta$ -адренергічних впливів [17].

Описані ефекти характерні і для автокринного NO, синтезованого eNOS кардіоміоцитів при стимулюванні  $M_2$ -холінергічних чи  $\beta_3$ -адренергічних рецепторів (кавеоларна локалізація останніх не встановлена), чи iNOS, стимульованою цитокінами, і для паракринного NO, синтезованого тими ж двома ізоформами в ендотеліальних клітинах вінцевих судин [16, 17]. Нещодавно доведено, що nNOS здатна специфічним чином пригнічувати кальцієвий потік через канали L-типу за відсутності  $\beta$ -адренергічної стимуляції. NO, синтезований конститутивними формами NOS (eNOS та nNOS) в симпатичній та парасимпатичній ланках автономної нервової системи, зменшує вивільнення норадреналіну, а потенціює – ацетилхоліну, таким чином підсилюючи антиадренергічне модулювання на пресинаптичному рівні [17].

Зменшення чутливості кардіальних міофіламентів до іонів кальцію під впливом NO (через активацію протеїнкінази G з наступним фосфорилуванням тропоніну-1) сприяє збільшенню довжини волокон у діастолі. На рівні цілого органа це призводить до формування діастолічного резерву і стає частиною механізму Франка-Старлінга – збільшення переднавантаження через збільшення розтягнення кардіоміоцитів. Цей механізм лежить в основі компенсації втрачених інотропних можливостей на початкових стадіях серцевої недостатності [1, 5, 15, 17].

Вплив NO на пейсмейкерні клітини важко трактувати, враховуючи багатогранність модуляції, часто з протилежністю ефектів, та різноманітність мішеней. На рівні цілого органа включаються у гру й інші механізми контролю через пресинаптичну модуляцію [14, 15]. Згідно з да-

ними літератури NO здатний підсилювати брадикардію, спричинену стимуляцією правого блукаючого нерва [14]. У подальших дослідженнях на ізольованих предсердно-вагусних препаратах дорослих гвінейських свинків було доведено, що блокатори nNOS зменшують серцеву відповідь на електричну стимуляцію n.vagus, а донатори синтезу NO та аналоги цГМФ навпаки – підсилюють брадикардію [17].

Саме nNOS відіграє важливу роль у автономному контролі серцевого ритму. Це пов'язано зі здатністю NO модулювати нейротрансмісію, зменшуючи вивільнення норадреналіну та потенціюючи вивільнення ацетилхоліну [14]. Генетична делеція чи селективне інгібування саме nNOS призводить до зменшення вагусного пригнічення серцевого ритму, зменшення його варіабельності [17]. Дані фармакологічних досліджень вказують на наявність впливу базальної активності пресинаптичної системи цАМФ–протеїнкіназа A (PKA) на вивільнення нейротрансмітерів, що контролюється N- та P-типами кальцієвих каналів. Підсилення вивільнення ацетилхоліну пов'язано зі стимуляцією оксидом азоту (синтезованим nNOS) розчинної гуанілатциклази та підвищенням рівня внутрішньоклітинного цГМФ, що зумовлює інгібування фосфодіестерази-3 і зростання цАМФ-та PKA-залежного фосфорилування кальцієвих каналів N-типу [14, 17]. Зазначені механізми забезпечують підтримку ефекту посилення вагусної передачі під впливом nNOS на пресинаптичному рівні, особливо в серцевих гангліях, де експресія цієї ізоформи виражена найкраще [14, 15].

На постсинаптичному рівні eNOS кардіоміоцитів модулює відповідь на стимуляцію холінергічних мускаринових рецепторів. У клітинах AV-вузла електрофізіологічні параметри демонструють цГМФ-залежне пригнічення потоку  $Ca^{2+}$  через фосфодіестеразу II типу, яка спричинює розщеплення цГМФ після  $\beta$ -адренергічної стимуляції. Це спочатку було підтверджено в експериментах, проведених на новонароджених та дорослих мишах, з видаленим геном eNOS [17]. Згодом було отримано дані, що NO-залежна мускаринова холінергічна передача та її регуляторна роль стосовно NO-незалежних механізмів виражені сильніше в ембріональних, ніж у дорослих особин. Це породжує можливість у майбутньому відроджувати зазначені захисні механізми як частину реекспресії фетальноподібної генетичної програми [14, 17]. Адже відносно переважання тону парасимпатичної ланки автономної нервової системи є позитивною прогностичною ознакою при захворюваннях серцево-судинної системи та однією з важливих патофізіологічно обґрунтованих ланок корекції даної патології [5, 14].

Важливим доказом холінергічного походження функціональних змін, викликаних оксидом азоту в умовах недостатнього кровопостачання, є спостереження за тваринами, які перебували в умовах стресу чи гострої гіпоксії, та дослідження на ізольованому серці. Експериментально доведено, що кількість спожитого кисню на одиницю виконаної міокардом роботи при застосуванні донаторів NO значно зменшується, а стимуляція скоротливої активності міокарда супроводжується істотним збільшенням в міокарді оксиду азоту [9]. На основі таких результатів були зроблені висновки, що саме цей метаболіт відповідає за зменшення кисневої вартості роботи міокарда при його стимуляції [9, 14], а одним із механізмів впливу на споживання кисню серцевим м'язом є безпосередня дія на мітохондріальне дихання. Крім того, значний дефіцит кисню та порушення енергетичного метаболізму в міокарді викликає експресію гена NO-синтази і це вважають одним із перших і досить швидких механізмів адаптації серця до нестачі кисню [8]. Ця закономірність корелює з результатами дослідження життєдіяльності міокарда тварин з різною резистентністю до гіпоксії. Встановлено, що в регуляції функцій серця високорезистентних особин домінуюче положення займає блукаючий нерв. Ця природна перевага є особливо цінною в умовах гіперадреналемії і проявляється більшою резистентністю кардіоцитів до пошкодження при кращих показниках енергоутворення [9, 10]. Загалом усі компенсаторні зміни за участі оксиду азоту дозволяють зберігати адекватну перфузію тканини серця та оптимальний обмін речовин, що в свою чергу є важливим для попередження розвитку ускладнень [9, 13].

Розвиток численних патологічних станів, таких як гіпертонічна хвороба, вазоспазм, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, пов'язаний із нестачею чи зменшенням біодоступності NO [5, 11]. Для усіх цих захворювань характерним є

поява ендотеліальної дисфункції. Порушення звичайного функціонування ендотеліальних клітин при зазначених вище патологічних станах може проявлятися двома шляхами: втратою ендотелій-залежної вазодилатації та розвитком неадекватної вазоконстрикції і втратою звичайних антитромбогенних властивостей [5, 17, 18].

Ендотеліальна дисфункція є спільним кінцевим етапом дії таких факторів ризику серцево-судинних захворювань, як куріння, дисліпідемія, цукровий діабет, вік, що доведено багатьма клінічними дослідженнями [5, 11, 17, 18].

Зменшення утворення оксиду азоту може бути обумовлене зменшенням експресії eNOS чи змінами його субстратів та кофакторів, таких як L-аргінін та тетрагідробіоптерин. Проте найчастішою причиною розвитку ендотеліальної дисфункції є зменшення біодоступності NO, в результаті взаємодії його з вільними радикалами, особливо з  $O_2^-$ . Це призводить до утворення пероксинітриду та розвитку оксидативного стресу. Останній характеризується підвищенням утворенням вільних радикалів та обмеженням антиоксидантним захистом. Особливої уваги заслуговує стан "роз'єднаної NO-синтази", коли сама eNOS здатна утворювати супероксиданіон. Це спостерігається за умов низької концентрації L-аргініну чи тетрагідробіоптерину і не є раннім механізмом утворення  $O_2^-$ , оскільки зменшення кількості субстрату та кофактора до критичних рівнів вимагає значних змін в судинному руслі. Проте нещодавно стало відомим, що роз'єднання eNOS може бути і результатом тонких змін у біохімічному функціонуванні ензимів [2, 7, 17, 18].

**Висновок.** Наявність дискусії при трактуванні механізмів впливу оксиду азоту на функціонування клітин серця та судин свідчить про збереження актуальності досліджень, які проводяться в даній галузі, особливо тих, що стосуються вивчення патогенезу пошкоджень серця та можливостей їх профілактики.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Андрухов О.Я., Сагач В.Ф. Механізми впливу оксиду азоту на чутливість скорочувального апарату гладеньких м'язів до  $Ca^{2+}$  // Фізіол. журнал. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 41-47.
2. Бурлака А.П., Сидорик Є.П. Радикальні форми кисню та оксид азоту при пухлинному процесі. – К.: Наукова думка, 2006. – 227 с.
3. Куровська В.О., Пішак В.П., Ткачук С.С. Роль оксиду азоту в ішемічних та ішемічно-реперфузійних ушкодженнях головного мозку // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 143-149.
4. Лагодич Т.С. Вплив донаторів оксиду азоту на скоротливу функцію міокарда // Фізіол. журнал. – 2001. – Т. 47, № 1. – С. 34-39.

5. Лутай М.И., Слободской М.А. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. Часть 1. Эндотелий – универсальный регулятор функции сердечно-сосудистой системы // Укр. кард. журн. – 2001. – № 3. – С. 79-83.

6. Павлюченко В.Б., Мойбенко О.О., Даценко В.В. Роль біологічно активних речовин у формуванні кардіогенних рефлекторних впливів на кровообіг // Фізіол. журн. – 2001. – Т. 47, № 3. – С. 106-119.

7. Поливода С.Н., Черепок А.А. Роль оксидативного стресса в нарушении метаболизма оксида азота при гипертонической болезни // Серце і судини. – 2004. – № 1(5). – С. 39-45.

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики**

8. Збільшений вміст стабільних метаболітів оксиду азоту в крові мешканців високогір'я / В.Ф. Сагач, Л.Б. Доломан, А.В. Коцюруба та ін. // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 5. – С. 3-8.

9. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Надточій С.Н. Вивчення ролі оксиду азоту у змінах споживання кисню та кисневої вартості роботи серцевого м'яза // Фізіол. журн. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 33-40.

10. Хара М.Р. Зміни гліколізу, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в серці різностатевих щурів з адреналіновою міокардіодистрофією на тлі блокади холінорецепторів // Мед. хімія. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 21-24.

11. Balligand Jean-Luc, Cannon Paul J. Nitric Oxide Synthases and Cardiac Muscle // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biolog. – 1997. – V. 17. – P. 1846-1858.

12. Contribution of KATP+ channels to coronary vasomotor tone regulation is enhanced in exercising swine with a recent myocardial infarction /D. Merkus, B. Houweling, M. van Vliet, D.J. Duncker // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2005. – V. 288, N 3. – P. 1306-1313.

13. Function and production of nitric oxide in the coronary circulation of the conscious dog during exercise / R.D. Bernstein, F.Y. Ochoa, X. Xu et al. // Circulat. Res. – 1996. – V. 79. – P. 840-848.

14. Fellet A.L., Balaszczyk A.M., Arranz C., Lopez-Costa J.J., Boveris A., Bustamante J. Autonomic regulation of pacemaker activity: role of heart nitric oxide synthases // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2006. – V. 291. – P. 1246-1254.

15. Herring Neil, Danson Edward J.F., Paterson David J. Cholinergic Control of Heart Rate by Nitric Oxide is Site Specific // News Physiol. Sci. – 2002. – V. 17, N. 5. – P. 202-208.

16. Kelly Ralph A., Balligand Jean-Luc, Smith Thomas W. Nitric oxide and cardiac function // Circulation Research – 1996. – V. 79. – P. 363-380.

17. Massion P.B., Ferron O., Dessy C., Balligand J.-L. Nitric oxide and cardiac function // Circ. Res. – 2003. – V. 93. – P. 388-400.

18. Moncada S., Higgs E.A. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology // British J. Pharm. – 2006. – V. 147. – P. 193-201.

## **NITRIC OXIDE AND CARDIOVASCULAR SYSTEM**

©**M.R. Khara, A.M. Dorokhina**

*Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky*

**SUMMARY.** The authors presented information about physiological and pathophysiological roles of nitric oxide (NO) in the cardiovascular system, the modulatory mechanisms of the basal cardiac function by NO, pathogenetic mechanisms of the endothelial dysfunction, prevented vascular damages. They also showed the important role of the nitric oxide for the supporting sympatho-vagal balans, that would place this gaseous molecule among primary candidates for therapeutic agents in case of cardiovascular disease.

**KEY WORDS.** Nitric oxide, nitric oxide synthase, L-arginine, endothelium, cardiomyocytes.

УДК 616.12-008.1-02:96:577.175(048.8)

## **ХОЛІНЕРГІЧНІ РЕАКЦІЇ СЕРЦЯ, ЇХ СТАТЕВА ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ, РОЛЬ У МЕХАНІЗМАХ ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА**

©**М.Р. Хара, Г.С. Сатурська, Р.С. Усинський**

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

**РЕЗЮМЕ.** У статті висвітлено сучасні позиції провідних науковців експериментальної та клінічної медицини щодо особливостей холінергічної регуляції серця при серцевій патології залежно від статі. Особлива увага відводиться нейрогуморальним механізмам регуляції серця, серед яких чимала роль належить впливу статевих гормонів. Наведено наукові докази статевих відмінностей у формуванні холінергічних реакцій в умовах серцевої патології.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** холінергічні реакції серця, пошкодження міокарда, статеві відмінності.

**Вступ.** На сьогодні багатьма науковцями доведено, що кардіоваскулярна активність навіть у стані спокою демонструє нерегулярний характер коливань [1–4], що є результатом складної взаємодії, яка включає нервові, гуморальні та клітинні системи контролю діяльності серцево-судинної системи (ССС) [1, 5–10]. Такі

взаємовідносини забезпечуються нейрогуморальними механізмами, що включають у себе здатність автономної нервової системи (АНС) здійснювати регуляторні впливи за посередництва нейротрансмітерів. Однак при дії на організм надмірних стресорних чинників їх наслідки будуть залежати від здатності холінергічної ланки

АНС ефективно протидіяти надмірній активації адренергічної. Завдяки ацетилхоліну (АХ) парасимпатична ланка АНС забезпечує відповідний до потреб серця ритм, регулює екстра- та інтракардіальну гемодинаміку, впливає на скоротливу функцію кардіоміоцитів, захищає мембрани від пошкодження, бере участь у регуляції метаболізму міокарда. Тому важко переоцінити важливість адекватного функціонування холінергічної ланки АНС при патології серця, зумовленої гіпоксією/ішемією [11, 12, 13]. У зв'язку з розвитком нового напрямку досліджень у галузі експериментальної кардіології з використанням стовбурових клітин, трансплантології, широким застосуванням оперативних втручань при кардіоваскулярній патології та завдяки впровадженню більш прогресивних гістохімічних та імуофлюоресцентних методик, внутрішньосерцева нервова система ґрунтовно досліджувалася вітчизняними та зарубіжними вченими [14].

**Основна частина.** Іннервація провідної системи серця забезпечується холінергічними та адренергічними нервами АНС [7, 22]. Густина залягання цих волокон зменшується від основи до верхівки серця [23], тому в передсердях їх більше, ніж у шлуночках. Найбільша густина залягання нервових волокон різних типів спостерігається в ділянках синоатріального (СА) і атріовентрикулярного (АВ) вузлів, дещо менша – в пучку Гіса, ще менша – в ніжках пучка Гіса та міокарді. Провідна система утворена атиповими кардіоміоцитами, які мають менше виражену посмугованість і нечіткі краї. СА-вузол та менше АВ-вузол містять також маленькі округлі клітини з малою кількістю органел, що з'єднані за допомогою щільних контактів. Можливо, що це справжні пейсмейкерні клітини, тому їх називають Р-клітинами. СА-вузол розвивається зі структур правого боку ембріона, а АВ-вузол – зі структур лівого боку. Тому в дорослих людей правий блукаючий нерв іннервує переважно СА-вузол, а лівий – АВ-вузол. Подібно до цього симпатичні нерви правого боку підходять до СА-вузла, а симпатичні нерви лівого боку – до АВ-вузла. З обох боків більшість симпатичних волокон відходить від зірчастого вузла. Норадренергічні волокна є епікардіальними, тоді як волокна блукаючого нерва – ендокардіальними. Існують також сполучення між парасимпатичними і симпатичними нервами серця, які забезпечують реципрокні гальмівні ефекти. Наприклад, АХ діє пресинаптично, пригнічуючи виділення норадреналіну симпатичними нервами; а нейропептид У, що його виділяють норадренергічні нервові закінчення, може пригнічувати виділення АХ. Враховуючи описані вище особливості іннер-

вації серця, стимулювання правого блукаючого нерва сповільнює частоту скорочення серця внаслідок пригнічення СА-вузла, тоді як стимулювання лівого блукаючого нерва головню сповільнює АВ-провідність. Саме тому в експериментах з електричним подразненням блукаючого нерва слід використовувати правий п. Vagus. Подібно до цього, стимулювання правого зірчастого вузла прискорює роботу серця, а стимулювання лівого зірчастого вузла прискорює АВ-провідність і зменшує рефрактерність [14].

Важливим у життєдіяльності кардіоміоцитів є процес реполяризації, забезпечення якого передбачає підвищення за участі АХ калієвої провідності вузлової тканини. Цей ефект відбувається через  $M_2$ -холінергетичні рецептори, які через  $\beta$ - та  $\gamma$ -субодініції G-білка зумовлюють відкриття  $K^+$ -каналів. Активування  $M_2$ -холінергетичних рецепторів знижує рівень цАМФ у клітинах. Це веде до сповільненого відкриття  $Ca^{2+}$ -каналів, і, як наслідок, частота імпульсів зменшується. Значне ж стимулювання блукаючого нерва може на деякий час припинити спонтанне генерування імпульсів [14].

Холінергічна регуляція серця, як відомо, має здатність до саморегуляції. Це забезпечує відновлення стану постсинаптичної мембрани через гідроліз нейромедіатора ацетилхолінестеразою [15], завдяки присутності у крові ендогенних блокаторів і сенсibiliзаторів M-холінергетичних рецепторів [16], десенсibiliзації холінергетичних рецепторів. Вважають, що останнє полягає в зменшенні реактивності постсинаптичної мембрани внаслідок високоафінного зв'язування холінергетичних рецепторів вільним АХ, або є проявом механізму компенсації недостатньої активності ацетилхолінестерази [17].

На сучасному етапі пошуків інформативних методів діагностики та прогнозування перебігу захворювань серця значна увага приділяється показнику варіабельності ритму серця, що, на думку більшості авторів, є самостійним і незалежним критерієм можливого порушення автономного контролю [18, 19]. Зменшення варіабельності ритму серця спостерігається при ослабленні холінергічних впливів на роботу серця і вважається небезпечним передвісником погіршення стану чи раптової смерті після перенесеного інфаркту міокарда [20], ознакою ураження синусового вузла [5], часто супроводжує нестабільну стенокардію та розвиток недостатності серця [21]. Антиаритмічний та кардіопротекторний ефекти помірного холінергічного домінування у регуляції серцевої діяльності доведені багатьма дослідженнями. В експериментах з перерізанням блукаючого нерва показано, що відсутність фонові активності призводить до зниження порога фібриляції, в той час як електрична си-

муляція цього ж нерва запобігає розвитку аритмії [22]. Клінічні спостереження також свідчать про те, що важкі пошкодження міокарда у хворих часто виникають саме на ґрунті недостатньої парасимпатичної активності [18].

До кардіопротекторних механізмів холінергічної ланки АНС можна віднести здатність АХ при збільшенні його концентрації в міокарді запобігати вивільненню катехоламінів, зокрема норадреналіну, з симпатичних терміналей [23]. Це, в свою чергу, пригнічує стимульований катехоламінами трансмембранний потік кальцію з позаклітинного простору та його негативні ефекти і зменшує відповідь серця на рефлекторні реакції системи кровообігу через меншу активність вазомоторного центру та гіпосенситизацію рецепторного апарату кардіоміоцитів [24]. За рахунок негативного іно- та хронотропного ефектів, опосередкованих АХ, суттєво зменшується споживання кисню, що сприяє збереженню макроергічних сполук у кардіоміоцитах [25].

Позитивні метаболічні та функціональні ефекти АХ, що є протилежними до катехоламінових, на внутрішньоклітинному рівні опосередковуються циклічним гуанозинмонофосфатом (цГМФ), вміст якого збільшується завдяки активації гуанілатциклази. Крім того, активація  $M_2$ -холінорецепторів знижує активність аденілатциклази та синтез цАМФ, що в кінцевому результаті зміщує баланс вторинних посередників в бік цГМФ [26]. Ще одним із встановлених позитивів посилення парасимпатичного контролю серця при дії катехоламінів є попередження альтерації кардіоміоцитів завдяки зменшенню скоротливості активності, споживання кисню та макроергів.

Важливим, але не єдиним, посередником кардіопротекторних ефектів ацетилхоліну є NO [27]. З допомогою цього фактора, а також зменшення синтезу ангіотензину II, може реалізуватися холінергічна дилатація вінцевих судин через активацію АТФ-чутливих калієвих каналів, що супроводжується зменшенням проникнення кальцію через L-канали. Висловлюється думка, що за участі NO також реалізується негативний інотропний ефект блукаючих нервів [28].

Клінічні та експериментальні спостереження показали, що адренергічно-холінергічний дисбаланс в умовах  $\beta$ -адренергічної стимуляції іноді може виникати внаслідок неефективної регуляції діяльності серця гуморальними факторами, які здатні збільшувати калієву провідність та знижувати вхідний кальцієвий струм через гальмівні G білки, зв'язані з аденілатциклазою системою. Такі властивості притаманні соматостатину, що розміщений разом з ацетилхоліном у вагусних терміналях, енкефалінам та нейротензину. Кардіопротекторні ефекти останніх опосе-

редковуються через контроль за виділенням ендогенних катехоламінів [29].

Активну участь у регуляції впливів АНС на серце беруть статеві гормони. Це проявляється вже на етапі статевого дозрівання і зумовлює становлення певного адренергічно-холінергічного балансу [29]. Залежність активності ланок АНС від змін рівня гормонів підтверджується в експериментах на оварієктомованих самках, у яких гіпоестрогенемія та відсутність естральних циклів призводить повної інертності регуляторних впливів на серце з боку АНС, що головним чином проявляється обмеженням парасимпатичного компонента регуляції [30]. За таких умов дещо дискусійно виглядають дані про те, що, незалежно від фази естрального циклу, в когорті самок щурів домінують особини з нормо- та парасимпатикотонією, тоді як у когорті самців переважають тварини нормо- та симпатикотоніки. Роль естрогенів у формуванні адренергічних та холінергічних механізмів регуляції серця підтверджується тим, що їх недостатність (в особин жіночої статі) призводить до збільшеного синтезу катехоламінів та адреночутливості судин і серця [31], а замісна терапія викликає збільшення густини M-холінорецепторів у міокарді при збереженні їхньої чутливості.

Про статеву диференціацію холінергічних процесів свідчать і популяційні дослідження активності холінестерази крові здорових людей. У жінок активність ферменту зазнає значних коливань при зміні рівня статевих гормонів. Подібні відмінності виявлено й у тварин [32]. Цікаво, що базальний рівень активності холінестерази в крові самок достовірно вищий, ніж у самців, що забезпечує більшу стійкість до негативного впливу хлорофосу і відображає підвищені функціональні резерви холінергічної системи [32].

Статева відмінність у здатності організму адаптуватися до екстремальних умов ґрунтується на різному ступені чутливості тканин-мішеней (надниркові залози, серце) до стресорних впливів [32, 33]. В експериментах на щурах доведено, що міокард самок більш стійкий до токсичного впливу адреналіну, введеного ззовні в кардіотоксичній дозі. Видалення статевих залоз у них сприяє збільшенню смертності та ступеня некрозоутворення в міокарді, викликаних адреналіном, а в самців не впливає на ці показники. Даний феномен автори пояснюють природним домінуванням холінергічних механізмів у адаптації серця до токсичного впливу адреналіну [30], які є важливим компонентом реакції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, підвищуючи стійкість ССС до тривалих та інтенсивних стресів. Важлива роль глюкокортикоїдів у системній регуляції кардіогемодинамічних

зсувів дозволяє припустити, що позитивний вплив холінергічних механізмів на стійкість до стресорних впливів ССС в жінок значною мірою опосередковується через підвищену в них адренкортикальну чутливість до стресів. Ця гіпотеза підтверджується тим, що в межах однієї статі – чоловічої – переважання парасимпатичного типу регуляції також корелює з підвищеною амплітудою глюкокортикоїдної відповіді та більш високою стійкістю до стресорних впливів [32]. Серед чинників, які детермінують статеві відмінності в глюкокортикоїдній чутливості до стресів, велику роль відіграють статеві особливості кардіодинамічних зсувів при цьому. Дослідження чоловіків з ішемічною хворобою серця та тих, що перенесли інфаркт міокарда, показують пряму залежність між зростанням у крові вільної фракції тестостерону та посиленням активності парасимпатичних впливів на серце, що, на думку авторів дослідження, вважається позитивним у першу чергу для функціонування системи циркуляції крові [34].

У системних механізмах, що забезпечують статеві відмінності в кардіоваскулярній стресрезистентності, важливу роль відіграє оксид азоту. NO бере участь в регуляції ССС, посилюючи холінергічні та пригнічуючи адренергічні впливи, здійснює регіональні вазодилатуючі ефекти і має стрес-лімітувальні властивості, а його нестача супроводжується розвитком NO-дефіцитної гіпертонії. Експериментальні дані, отримані здебільшого в дослідках *in vitro*, відображають підвищену продукцію NO в ендотелії різних судин, включаючи вінцеві, в жіночому організмі, порівняно з чоловічим. В дослідках на самцях і самках статевозрілих щурів були отримані результати, що засвідчили вищий базальний рівень NO в крові самок, ніж у самців. В умовах іммобілізаційного стресу співвідношення NO було також на користь самок, незважаючи на збільшення цього показника в самців. З цих даних автор робить висновок, що активність NO-ергічної системи в жіночому організмі є вищою, ніж у чоловічому, в умовах фізіологічного спокою і стресу, норми і патології, про що свідчать більш високі базальні і стресорні рівні NO як у здорових, так і в гіпертензивних самок, порівняно з самцями [35].

Підвищена активність NO-ергічної системи в жіночому організмі значною мірою визначається естрогенами, які потенціюють утворення NO-синтази і ендотеліозалежні ефекти ацетилхоліну, синтез якого, у свою чергу, посилюється NO. Взаємостимулюючі ефекти NO і ацетилхоліну та збільшення продукції NO лежать в основі більш виражених у самок холінергічних впливів на ССС, що обмежує її активність при стресі, знижує ризик кардіоваскулярних порушень, збільшує здатність серця до спонтанної дефібриляції [36].

Механізм холінергічної вазодилатації та кардіопротекції за участі NO реалізується через активацію калієвих каналів. В експериментах *in vitro* було встановлено, що естрадіолу та тестостерону притаманна властивість безпосередньо контролювати активність цих каналів, по-різному змінюючи їхню функціональну активність [37]. Ці та багато інших даних спонукають до пошуків нових препаратів, серед яких – потенційний донор NO – нітрату естрадіолу.

Статеві гормони у фізіологічних і фармакологічних концентраціях можуть здійснювати прямий вплив на серце. Про це свідчать зменшення скоротливої активності ізольованого серця і стрічки міокарда при дії на них 17 $\beta$ -естрадіолу, коронарна вазодилатація. Ці фізіологічні ефекти частково пояснюють антиангінальну і протиішемічну активність естрадіолу. Антиаритмічний ефект естрогенів доведено також на моделі постішемічної реперфузії серця. Виявляється, що при внутрішньовенному введенні гормону суттєво зменшується частота загрозливих тахіаритмій і покращується коронарна перфузія в умовах ішемії [38]. Жіночі статеві гормони показують виражений антиаритмічний ефект при моделюванні аконітинової аритмії. Її виникнення пов'язане зі зміною властивостей "швидких" натрієвих каналів збудливої мембрани та збільшенням їх провідності. Відомо, що за механізмом антиаритмічної дії естрон, естріол та естрадіолу валеат відносять до I класу антиаритмічних засобів, які блокують "швидкі" натрієві потоки. Проте не виключено, що антиаритмічний ефект естрогенів може бути пов'язаний із впливом на кальцієві канали. В експериментах підтверджено, що естрадіол і синтетичний естроген диетилstilbestрол мають здатність викликати швидке інгібування кальцієвих каналів L-типу, зменшуючи потік кальцію в ізольованих кардіоміоцитах на 80 % [39].

Не менш актуальними є вивчення ролі чоловічих статевих гормонів у функціонуванні тканин, що не належать до репродуктивної системи. Досліджуючи мембранні механізми дії тестостерону, В.В. Фролькис і соавт. (1992) довели, що під їх впливом розвивається гіперполяризація плазматичних мембран клітин [40]. Зокрема, було зроблено припущення, що механізми гіперполяризуючої дії тестостерону, на клітини надниркових залоз зокрема, зумовлені не впливом на калієві канали мембран, а активацією мембранного ферменту Na,K-АТФази. Проте інші серії експериментів показали, що сам по собі тестостерон не впливає на активність мембранного ферменту Na,K-АТФази. Ці дані дозволили зробити висновок, що в результаті активації біосинтезу білка в цитозолі клітин з'являється фактор, який активує даний фермент.

Його назвали специфічним гіперполяризуючим фактором [41].

Сьогодні активно проводяться дослідження взаємозв'язку різних стрес-лімітувальних систем – холінергічної, оксиду азоту, ендогенної опіоїдної. В контексті сказаного, цікавими є дані про статево диференціацію інтенсивності больових відчуттів та здатність естрогенів викликати аналгезію. Подібні висновки було зроблено й стосовно тестостерону, оскільки деякі больові симптоми, наприклад, стенокардія, стають більш вираженими в чоловіків із віком, коли рівень цього гормону зменшується. У досліджах на тваринах доведено, що статеві гормони, зокрема естрогени і прогестерон, впливають на ендогенну

опіоїдну систему, яка бере участь в механізмах ноцицепції [42]. Урахування цих фактів є необхідним з огляду на зростання останнім часом кількості безбольових форм ішемії міокарда, що ускладнює діагностику, і, разом з тим, є підґрунтям для розробки нових принципів та методів профілактики ускладнень захворювань ССС.

**Висновок.** Подальші пошуки та розкриття тонких патогенетичних механізмів перебігу серцево-судинної патології з диференційованим підходом до цього питання залежно від статі залишається актуальним, особливо в площині вивчення взаємовідносин усіх компонентів стрес-лімітувальної системи, враховуючи сучасні принципи фармакокорекції.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / [Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин и др.] // Вестн. аритмол. – 2001. – № 24. – С. 65–87.
2. Баевский Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Ультразвук. и функц. диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108–127.
3. Баевский Р. М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З. – М.: Наука, 1984. – 221 с.
4. Goldberger A. L. Is the normal heart beat chaotic or homeostatic? / A. L. Goldberger // News Physiol. – 1991. – Vol. 6. – P. 87–91.
5. Вариабельность и спектральный анализ сердечного ритма в диагностике дисфункций синусового узла / [И. М. Воронин, Ю. А. Говша, Т. А. Истомина и др.] // Кардиология. – 1999. – Т. 39, № 10. – С. 32–34.
6. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах / [С. А. Котельников, А. Д. Ноздрачев, М. М. Одинак и др.] // Физиол. человека. – 2002. – Т. 28, № 1. – С. 130–143.
7. Освобождение катехоламинов из адренергических нейронов / под ред. проф. Д. М. Патона : пер. с англ. – Москва : Медицина, 1982. – 352 с.
8. A case of atropine-resistant bradycardia in a patient on long-term lithium medica Беялов Ф. И. Вариабельность сердечного ритма при многодневном наблюдении за течением нестабильной стенокардии / Ф. И. Беялов. С. Г. Куклин // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 1. – С. 48–51.
9. A case of atropine-resistant bradycardia in a patient on long-term lithium medication / Y. Uchiyama, S. Nakao, T. Asai [et al.] // Masui. – 2001. – Vol. 50, № 11. – P. 1229–1231.
10. Lerebours G. Sinus rhythm: mechanisms and function / G. Lerebours // Med. Sci. – 2007. – Vol. 23, № 6–7. – P. 657–662.
11. Peart J. N. Effect of exogenous kappa-opioid receptor activation in rat model of myocardial infarction / J. N. Peart, E. R. Gross, G. J. Gross // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2004. – Vol. 43, № 3. – P. 410–415.
12. Маркова О. О. Миокардиодистрофия і реактивність організму / О. О. Маркова. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. – 152 с.
13. Освобождение катехоламинов из адренергических нейронов / под ред. проф. Д. М. Патона : пер. с англ. – Москва : Медицина, 1982. – 352 с.
14. Хара М. Р. Вплив атропіну на метаболізм ацетилхоліну в міокарді різностатевих щурів при дії кардіотоксичної дози адреналіну / М. Р. Хара // Мед. хімія. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 24–27.
15. Kawano H. Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart / H. Kawano, R. Okada, K. Yano // Heart Vessels. – 2003. – Vol. 18, № 1. – P. 32–39.
16. Холинергическая регуляция биохимических систем клетки / [Голиков С. Н., Долго-Сабуров В. Б., Елаев Н. Р., Кулешов В. И.]. – М.: Медицина, 1985. – 224 с.
17. Изменение М-холинореактивности миокарда лягушки под влиянием сыворотки пуповинной крови человека / [В. И. Циркин, А. Н. Трухин, Е. Н. Сизова и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2004. – № 2. – С. 64–69.
18. Довгалецкий П. Я. Показатели вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от тяжести атеросклероза коронарных артерий (по данным селективной коронарографии) и функционального класса стенокардии / Довгалецкий П. Я., Рыбак О. К., Фурман Н. В. // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 9. – С. 17–22.
19. Явелов И. С. Факторы, связанные с низкой вариабельностью ритма сердца, оцененной за короткое время в покое в ранние сроки инфаркта миокарда / Явелов И. С., Травина Е. Е., Грацианский Н. А. // Кардиология. – 2001. – Т. 41, № 8. – С. 4–10.
20. Лякишев А. А. Влияние азимилида на смертность у больных с нарушенной функцией левого желудочка и низкой вариабельностью ритма сердца после недавнего инфаркта миокарда / А. А. Лякишев // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 6. – С. 85.
21. Беялов Ф. И. Вариабельность сердечного ритма при многодневном наблюдении за течением нестабильной стенокардии / Ф. И. Беялов. С. Г. Куклин // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 1. – С. 48–51.
22. Столярчук А. А. Влияние вегетативной нервной системы на устойчивость желудочков сердца к фиб-



- рилляції / Столярчук А. А., Васильева С. А., Сторожук Б. Г. // Физиол. журн. – 1990. – Т. 30, № 3. – С. 73–76.
23. Vagosympathetic interactions in ischemia-induced myocardial norepinephrine and acetylcholine release / T. Kawada, T. Yamazaki, T. Akiyama [et al.] // J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2001. – Vol. 280, № 1. – P. 216–221.
24. Литвицкий П. Ф. Патогенные и адаптивные изменения в сердце при его регионарной ишемии и последующем возобновлении коронарного кровотока / П. Ф. Литвицкий // Патол. физиол. и эксп. тер. – 2002. – № 2. – С. 2–12.
25. М-холиноблокирующая активность сыворотки крови при остром коронарном инциденте и влияние на нее физических тренировок / [С. В. Мальчикова, Е. Н. Сизова, В. И. Циркин и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2003. – Т. 89, № 5. – С. 556–563.
26. Осадчий О. Е. Роль различных звеньев холинергической регуляции в развитии управляемой брадикардии при раздражении блуждающего нерва у кошек / О. Е. Осадчий, В. М. Покровский // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1999. – Т. 85, № 5. – С. 637–645.
27. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань / [О. О. Мойбенко, В. Ф. Сагач, М. М. Ткаченко та ін.] // Физиол. журн. – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 11–30.
28. Лагодич Т. С. Вплив донорів оксиду азоту на скоротливу функцію міокарда / Т. С. Лагодич // Физиол. журн. – 2001. – Т. 47, № 1. – С. 34–38.
29. Алипов Н. Н. Пейсмекерные клетки сердца: электрическая активность и влияние вегетативных нейромедиаторов / Н. Н. Алипов // Успехи физиол. наук. – 1993. – Т. 24, № 2. – С. 37–69.
30. Хара М. Р. Вплив карбахоліну на частоту серцевих скорочень і показники пульсографії інтактних і кастрованих щурів / М. Р. Хара // Экспер. і клін. мед. – 2003. – № 2. – С. 106–109.
31. Караченцев А. Н. Эстрогены и инфаркт миокарда / Караченцев А. Н., Шварц Г. Я., Кукес В. Г. // Пробл. эндокринол. – 1998. – Т. 44, № 6. – С. 49–54.
32. Анищенко Т. Г. Половые различия холинергического статуса у белых крыс / Анищенко Т. Г., Мамонтов Б. Н., Шорина А. Н. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1992. – Т. 114, № 10. – С. 351–353.
33. Половые особенности кардиоваскулярной стресс-реактивности у здоровых и гипертензивных крыс / [Т. Г. Анищенко, О. В. Глушкова-Семячкина, В. А. Бердникова и др.] // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2007. – Т. 143, № 2. – С. 136–139.
34. Sex steroids and heart rate variability in men with coronary artery disease after myocardial infarction / J. K. Wranicz, M. Rosiak, I. Cygankiewicz [et al.] // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2003. – Vol. 109, № 2. – P. 157–163.
35. Глушкова-Семячкина О. В. Половые различия в содержании оксида азота в крови нормотензивных и гипертензивных крыс в покое и при стрессе / Глушкова-Семячкина О. В., Анищенко Т. Г., Лексина О. В. // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 10. – С. 28.
36. Pasternak G. W. When it comes to opiates, just say NO / G.W. Pasternak // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, № 11. – P. 3185–3187.
37. Testosterone induces cytoprotection by activating ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in the cardiac mitochondrial inner membrane F. Er, G. Michels, N. Gassanov et al. // Circulation. – 2004. – V. 110, N 19. P. 3100-3107
38. Антиаритмические свойства эстрогенов / [А. И. Матюшин, Н. В. Каверина, Н. Л. Шимановский и др.] // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2006. – Т. 143, № 3. – С. 312–315.
39. Does enhanced expression of the Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger increase myocardial vulnerability to ischemia/reperfusion injury in rabbit hearts? / T. Matsumoto, T. Miura, T. Miki [et al.] // Mol. Cell. Biochem. – 2003. – Vol. 48, № 1–2. – P. 141–147.
40. Фролькис В. В. Мембранные механизмы действия тестостерона / Фролькис В. В., Кобзарь А. Л., Тютин Г. М. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1992. – Т. 113, № 6. – С. 565–567.
41. Hyperpolarization is not responsible for the acetylcholine-induced negative chronotropic action in the presence of isoproterenol / M. Miura, T. Furuta, H. Ueda [et al.] // Basic Res. Cardiol. – 2000. – Vol. 95, № 6. – P. 442–448.
42. Blomqvist A. Sex hormones and pain: a new role for brain aromatase? / A. J. Blomqvist // J. Comp. Neurol. – 2000. – Vol. 423, № 4. – P. 549–551.

## **CHOLINERGIC REACTIONS OF HEART, THEIR SEXUAL DISTINCTIONS AND ROLE AT THE MECHANISMS OF ADRENALINE MYOCARDIUM DAMAGE**

©**M.R. Khara, A.S. Saturdayska, R.S. Usynskyi**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**SUMMARY.** The article describes the current position of the leading experimental and clinical scientists of medicine about the cholinergic regulation of heart in cardiac diseases depending on gender. Particular attention is paid to mechanisms of neurohumoral regulation of heart, including a considerable influence of sex hormones. A scientific evidence of sex differences in the formation of cholinergic effects in cardiac pathology is shown.

**KEY WORDS:** cholinergic reactions of heart, damage of myocardium, sexual differences.

## **ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІОНУВАННЯ ПЕЧІНКИ ТА ПЕРЕБІГОМ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА (огляд літератури та власні дані)**

**©М.І. Швед, О.А. Прокопович**

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

**РЕЗЮМЕ.** Враховуючи аналіз літератури, а також дані проведеного дослідження, можна стверджувати, що при інфаркті міокарда мають місце порушення функціонального стану печінки, які проявляються цитолітичним, гепатопривним та холестатичним синдромом. У свою чергу, порушення синтетичної, обмінної та детоксикаційної функцій печінки негативно впливає на процеси ремоделювання та репарації міокарда при інфаркті міокарда. Метою роботи стало дослідження ефективності запропонованої схеми лікування хворих на інфаркт міокарда з порушеною функцією печінки при застосуванні модифікованої терапії із включенням біофлавоноїду "Корвітину" порівняно із стандартною схемою лікування.

Дослідження виконане у 34 хворих на інфаркт міокарда із порушеною функцією печінки. Залежно від способу терапії хворих розподілили на 2 групи.

У групі досліджуваних, які отримували корвітин у перші 10 днів лікування інфаркту міокарда, спостерігалось достовірне покращення скоротливої функції серця (ФВ зростала до  $50,43 \pm 0,22$  %), зменшення ступеня післяінфарктного ремоделювання камер серця ( КДРЛШ –  $4,76 \pm 0,12$  см) та суттєве покращення показників функціонального стану печінки порівняно із відповідними даними хворих контрольної групи. Вираженість вторинного імунodefіциту у досліджуваній групі після завершення лікування була достовірно нижчою в порівнянні з групою контролю.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** інфаркт міокарда, функція печінки, ліпідний обмін, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, кверцетин, рибонуклеїнова кислота.

**Вступ.** Захворювання серцево-судинної системи займають провідне місце у структурі загальної захворюваності та належать до основних причин втрати працездатності дорослого населення та смертності у світі і в Україні зокрема [1, 34]. Слід відмітити, що у розвинутих країнах відмічається збільшення середнього віку хворих на гострий інфаркт міокарда. Так, за даними Н. Lwel, у країнах Центральної Європи у 2006 році дві третини чоловіків та одна третина жінок мали вік понад 75 років. В Україні відмічається зростання захворюваності на інфаркт міокарда серед осіб працездатного віку [14, 24].

Враховуючи значимість проблеми ГІМ, поширеності, високої смертності, інвалідизації людей працездатного віку, основні тенденції наукових досліджень спрямовані на якомога швидший початок лікування із застосуванням тромболітиків та методів ендovasкулярної хірургії, з метою попередження розвитку некрозу серцевого м'яза та в подальшому ускладнень [3].

Окремо проблема ГІМ, так і порушення функціонального стану печінки описувались неодноразово, проте поєднана патологія і взаємообтяжуючий вплив порушень обох систем в літературі відображені недостатньо. Зокрема, ми не знайшли детального пояснення, які порушення стану печінки виникають у гостру стадію ІМ, які чинники обумовлюють їх виникнення та як покращити функціональний стан печінки з метою оптимізації перебігу ГІМ.

На сьогодні досить детально вивчені питання патогенезу порушень, які виникають при ГІМ і обумовлені зниженням скоротливої здатності серця. З одного боку, відбувається постінфарктне ремоделювання ЛШ [31, 35], розвиток систолічної та діастолічної дисфункції, що поглиблює патологічні процеси, веде до прогресування ХСН. З іншого боку, в результаті малого викиду від недостатнього кровопостачання страждають усі органи та тканини організму людини. Враховуючи те, що печінка є органом надзвичайно чутливим до гіпоксії, за умов зниження концентрації АТФ, відбувається кисневе голодування гепатоцитів. Внаслідок зниження скоротливості міокарда та зниження ФВ відбуваються органна вазоконстрикція та ішемічне пошкодження в ділянці, що прилягає до центральної венули [21, 37]. Доведено, що найбільш частою причиною гострої ішемії печінки є ІМ, особливо, який супроводжується набряком легень або кардіогенним шоком [19]. Описані випадки розвитку фульмінативної печінкової недостатності при ГІМ з вираженою систолічною дисфункцією ЛШ [8].

Активізація процесів ПОЛ є загальним патогенетичним чинником у розвитку каскаду вільнорадикальних реакцій при ішемічному ураженні більшості органів, зокрема печінки. Відбуваються порушення енергетичного балансу клітин печінки, зокрема зниження фосфатів, накопичення лактату, протонів, виникнення внутрішньоклітинного ацидозу, порушення іонного гомео-

стазу, в результаті активується процес апоптозу гепатоцитів [18, 26]. При ІМ із залученням правого шлуночка знижується його скоротлива здатність, в результаті чого кров депонується в печінці і розвивається типова симптоматика для правошлуночкової серцевої недостатності. Підвищення тиску в правому передсерді призводить до гіпертензії у великому колі кровообігу, зокрема у нижній порожнистій вені, підпечінкових венах, системі ворітної вени, що супроводжується відносним артеріальним недопостачанням печінки, пропорційне зниженню хвилинного об'єму серця і зумовлює ішемічний некроз гепатоцитів. З порушенням релаксації правого шлуночка пов'язують розвиток гіпертензії у великому колі кровообігу та застійної печінки [22, 27, 33, 41].

При інфаркті міокарда, як і при інших хворобах серцево-судинної системи, функціональні порушення печінки часто проявляються у вигляді стеатогепатиту або жирової дистрофії печінки [25, 28]. При цьому підвищується роль інших патогенетичних факторів, зокрема, порушення обміну ліпідів, інсулінорезистентність та оксидативний стрес [23].

При стеатозі печінки знижується стійкість печінки до дії пошкоджуючих факторів [23]. Зокрема, активація запалення є "другим ударом" у патогенезі розвитку неалкогольної жирової дистрофії печінки. Внаслідок надлишку жирних кислот та / або функціональної неспроможності мітохондрій відбувається недоокиснення ЖК з утворенням токсичних молекул супероксиду,  $H_2O_2$ , які ініціюють окисний стрес та прогресування стеатогепатиту [6, 23]. Доведено, що МДА активує продукцію купферівськими клітинами та ліпоцитами колагену III, який бере участь у фібротизації печінкової тканини та погіршує детоксикуючу, білковосинтезуючу функцію та резистентність гепатоцитів [26]. Застосування статинів на фоні НАСГ погіршує функцію печінки, що необхідно враховувати при призначенні комплексного лікування серцево-судинних захворювань [12].

Крім того, у людей старшої вікової групи функціональний стан печінки характеризується дещо зниженим метаболізмом білків, жирів та вуглеводів, що проявляється гіперхолестеринемією, гіпоальбумінемією, зниженням нуклеїнових кислот, підвищенням протромбіну. Порушується екскреторна функція гепатоцитів, що проявляється гіпербілірубінемією за рахунок кон'югованого білірубину [4, 5, 12].

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між тяжкістю СН та структурно-функціональними змінами в печінці. Розрізняють три типи реакцій портального кровотоку: гіпо-, нормо- та гіперреактивний, останній вважається найбільш несприятливим. Досліджено також, що ступінь змін по-

казників функціональної активності печінки, таких, як гамма-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, білірубину, прямо корелює зі ступенем тяжкості ХСН [11]. Лабораторним тестом дисфункції міокарда при цирозі печінки є NT-pro BNP [18, 22, 35, 41].

Крім вищенаведених факторів, необхідно підкреслити, що у працях вітчизняних та зарубіжних вчених показано, наскільки суттєво при патології печінки змінюється кардіогемодинаміка, зокрема збільшується переднавантаження на праві відділи серця, в результаті чого створюються умови для формування правошлуночкової діастолічної дисфункції. В умовах гіперфункції правого шлуночка наростають явища легеневої гіпертензії, що сприяє порушенню вентиляційно-перфузійних відношень у легенях [2, 7]. У міру прогресування основного захворювання (хронічний гепатит, цироз) відбувається зниження скоротливої функції міокарда та перебудова загальної гемодинаміки з переважанням гіперкінетичного типу кровообігу [9, 10]. Цей тип є компенсаторним у відповідь на підвищене артеріовенозне шунтування у печінці та проявляється зниженим периферичним опором судин, збільшенням ОЦК та ударного об'єму на фоні зниженої скоротливості міокарда. При цьому типі кровообігу завдяки зменшенню артеріовенозного шунтування крові зменшується портальна гіпертензія, що забезпечує підтримку венозного та загального печінкового кровотоку на належному рівні [13]. При прогресуванні печінкової патології відбувається зниження фракції викиду ЛШ, що може бути пов'язано з систолічною дисфункцією та зниженням скоротливості міокарда, наявністю концентричної гіпертрофії ЛШ, що проявлялось порушенням релаксації ЛШ та гіперфункцією ЛП [9, 10, 39] і розвиком циротичної кардіоміопатії [7, 30, 32, 36, 40]. При хронічних захворюваннях печінки часто зустрічаються порушення серцевого ритму і провідності, що пов'язують з електричною нестабільністю міокарда на фоні зниження його функціонального стану [10].

Доведено, що порушення функціонального стану печінки при гіпертонічній хворобі є прогностично несприятливим фактором, оскільки впливає як на гемоциркуляцію у великому та малому колах кровообігу, так і на дисфункцію клітинного та гуморального імунітету, знижує загальну реактивність організму, сприяє реалізації патогенетичних механізмів прогресування захворювання, пов'язаних з обмінними та імунними порушеннями. Корекція метаболічних та імунологічних порушень приводила до покращення адаптаційно-захисних механізмів та перебігу гіпертонічної хвороби [9, 10]. Відмічено наявність

кореляційного зв'язку між зміною показників ліпідного обміну та ехокардіографічних даних, який посилюється паралельно з тяжкістю патологічного процесу в печінці [10].

При ГІМ доведено зниження вмісту транспортних форм альбумінів [27]. Більше того, печінка одноосібно бере участь в утворенні таких важливих білків, як протромбін, фібриноген, проконвертин, проакцелерин, тому зміна її функції спричиняє порушення коагуляційного гомеостазу [4, 5].

Як свідчать дослідження деяких авторів, метаболічні порушення відбуваються в усіх клітинах організму, зокрема міокардіоцитах та гепатоцитах вже в перші години ГІМ [15]. На нашу думку, метаболічні порушення розвиваються ще до виникнення некрозу та поглиблюються за умов гострої ішемії і активації симпатико-адреналової системи. Ступінь розвитку цих змін залежить від міокардіального резерву, а також від функціонального стану органів, зокрема печінки.

Актуальним залишається питання медико-лікувальної тактики у хворих на ГІМ із порушеною функцією печінки, як нормалізувати функцію печінки та опосередковано вплинути на перебудову серцевої гемодинаміки, врегулювати вільнорадикальні та імунозапальні процеси.

Для корекції функції печінки, як відомо, широко застосовуються медикаментозні засоби різноманітних груп, які мають антиоксидантну та гепатопротекторну дію [16, 17, 38, 42]. Перспективними є наукові дослідження, спрямовані на вивчення ефективності нуклеїнових кислот. Вони впливають на гемопоез, стимулюють проліферацію клітин кісткового мозку, тим самим компенсуючи дефект у структурі органів і тканин організму [20, 29, 32, 43].

**Мета дослідження** – аналіз ефективності терапії ГІМ у хворих із порушеною функцією печінки при застосуванні традиційної схеми лікування, згідно з рекомендаціями Комітету ВООЗ та модифікованої терапії із включенням біофлавоноїду кверцетину, який має антиоксидантні та імуномодулюючі властивості.

**Матеріал і методи дослідження.** Під спостереженням перебувало 34 хворих на гострий інфаркт міокарда, у яких також діагностовано порушення функції печінки. Середній вік обстежуваних склав  $56,2 \pm 4,1$  роки. Критеріями виключення з дослідження були наявність у хворих хронічних захворювань печінки та алкогольний анамнез.

Залежно від використаної програми лікування всіх обстежуваних розділили на 2 групи. До першої групи (контрольна) увійшло 17 хворих, які отримували стандартну терапію ІМ згідно з Європейським протоколом. Основну групу склали

17 хворих, у яких до традиційної схеми включали корвітин по 500 мг на добу протягом перших 10 днів лікування ГІМ. Хворі обох груп були зіставні за віком, статтю, величиною та локалізацією інфаркту міокарда, його клінічним перебігом.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням статистичних програм "Microsoft Excel 97", визначали критерій Стьюдента  $t$ .

Достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**Результати й обговорення.** Ефективність проведеного лікування визначали за динамікою клінічної симптоматики та ступенем змін показників біохімічного аналізу крові (визначення рівня білірубину, загального білка, холестерину, ліпідних фракцій, протромбіну, активності трансфераз АлАТ, АсАТ), кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту, імунограми, ехокардіоскопії та ультразвукового дослідження печінки.

Відзначимо, що на фоні комплексного лікування з включенням корвітину перебіг гострого інфаркту міокарда суттєво рідше супроводжувався виникненням рецидивного ангінозного болю – у 4 хворих, порівняно з контрольною групою у 9 пацієнтів ( $p < 0,05$ ), меншою інтенсивністю проявів інтоксикаційно-резорбтивного синдрому. Так епістенокардитичний перикардит ускладнював перебіг ГІМ у 4 хворих основної групи та відповідно – у 8 хворих контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Відзначено також більшу частоту виникнення загрозливих аритмій у хворих контрольної групи (7) порівняно з основною групою (3). Комплексне лікування з включенням корвітину сприяло також значно рідшому виникненню гострої лівошлуночкової недостатності у хворих основної групи (3), тоді як у пацієнтів групи контролю дане ускладнення перебігу інфаркту міокарда розвивалось у 8 досліджуваних ( $p < 0,05$ ).

Одночасно у пацієнтів, які крім стандартного лікування отримували корвітин, спостерігалась позитивна динаміка показників ехокардіоскопії, зокрема достовірно покращувалась скоротлива функція серця (зростання фракції викиду до  $50,43 \pm 0,22$  %), зменшувався ступінь післяінфарктного ремоделювання камер серця (КДРЛШ –  $4,76 \pm 0,12$ ), порівняно з відповідними показниками групи контролю ( $p < 0,05$ ).

У хворих основної групи також відзначено суттєве покращення показників функціонального стану печінки, що проявлялось достовірним зниженням рівня загального білірубину до  $17,7 \pm 0,45$  ммоль/л, непрямого білірубину (до  $12,7 \pm 0,14$  ммоль/л), нормалізацією активності ферментів АлАТ (до  $0,598 \pm 0,123$  мкмоль/л) та АсАТ (до  $0,586 \pm 0,112$  мкмоль/л), що може свідчи-

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики**

ти про зниження цитолізу гепатоцитів і відновлення її дезінтоксикаційної та метаболічної функції. Одночасно спостерігали пригнічення активності ПОЛ (зменшення рівня малонового альдегіду до  $4,63 \pm 0,43$  мг/мл) та зростання функціональної здатності антиоксидантної системи захисту організму (активність церулоплазміну зростає до  $498,2 \pm 1,6$  мг/л/г). На відміну від цього, в контрольній групі на 14 день лікування відмічено лише тенденцію до покращення біохімічних показників та системи антиоксидантного захисту (активність церулоплазміну зростає до  $392,2 \pm 2,3$  мг/л/г), проте ці зміни були недовісними ( $p > 0,05$ ).

Показники імунограми свідчать, що у хворих на інфаркт міокарда в гострому періоді з супутньою порушеною функцією печінки на початку та після закінчення курсу стандартного лікуван-

ня залишається імунодефіцитний стан, спостерігається пригнічення Т- системи лімфоцитів та підвищена активність В-лімфоцитів, висока концентрація імуноглобулінів А, G та ЦІК. При цьому у хворих основної групи, які отримали курс лікування корвітином, ці показники мали тенденцію до покращення, тоді як у контрольній групі клінічно суттєвих змін не виявлено.

**Висновок.** У хворих на інфаркт міокарда настають суттєві порушення функціонального стану печінки, які проявляються розвитком холестатичного, цитолітичного синдромів, порушення білково-синтезуючої та синтетичної функції. Досить ефективним методом корекції вищевказаних порушень є курсове застосування біофлавоноїду кверцетину (корвітину), який володіє антиоксидантними, імуномодельовальними та метаболізм-нормалізуючими властивостями.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Амосова Е.Н. Инфаркт миокарда без зубца Q: современные представления о патогенезе, критериях диагностики и методах антитромботической терапии // Укр. кардиол. журн. – 2001. – № 3. – С. 1 - 7.
2. Изменение систолической функции правого и левого желудочков сердца у больных с инфарктом миокарда с поражением правого желудочка в условиях пробы с нагрузкой объёмом / Е.Н. Амосова, О.М. Герула, И.В. Прудкий и др. // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 3. – С. 12–17.
3. Особливості клінічного перебігу, прогнозу та морфофункціонального стану міокарда у хворих на Q-інфаркт міокарда з ранньою систолічною дисфункцією лівого шлуночка в сучасних умовах лікування / К.М. Амосова, А.Б. Безродний, І.В. Прудкий та ін. // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 4(48), VII/VIII. – С. 56–60.
4. Батушкін В.В. Гострий інфаркт міокарда у хворих похилого та старечого віку: клінічні особливості, гемокоагуляційні, ендотеліальні, прозапальні порушення та їх корекція: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Київ, 2009. – 21 с.
5. Батушкін В.В. Порушення коагуляційного гемостазу у хворих на гострий інфаркт міокарда в похилому та старечому віці та його значення для прогнозування перебігу хвороби // Лабораторна діагностика. – 2008. – № 3(45). – С. 22-28.
6. Буеверов А.А. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // РЖГГК. – 2002. – № 4. – С. 21–25.
7. Денисов А.А. Оценка функции левого и правого желудочков с позиций структурно-функциональных изменений миокарда у больных хроническими гепатитами и циррозом печени в процессе лечения // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, № 2. – С. 30-32.
8. Ишемическая гепатопатия и фульминантная печёночная недостаточность у больных с синдромом малого выброса / О.М. Драпкина, М.В. Маевская, Я.А. Либет и др. // РЖГГК. – 2003. – № 5. – С. 87-91.
9. Журавлёва Л.В. Геометрические модели гипертензивного сердца у больных с артериальной гипертензией в сочетании с различными формами хрони-

- ческих воспалительных заболеваний печени // Український терапевтичний журнал. – 2005. – № 3. – С. 53-56.
10. Журавлева Л.В. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у больных хроническими гепатитами и циррозом печени // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 4 (24). – С. 47-49.
11. Кравчун П.Г., Шевченко О.С., Ярмиш Н.В. Функция печени і прогресування хронічної серцевої недостатності // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 5(25). – С. 44–47.
12. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская, И.А. Морозов, С.Д. Шепелева // Терапевтический архив. – 2003. – № 8. – С. 51–55.
13. Лиховський О.І. Стан печінкової гемодинаміки у хворих на цироз печінки залежно від типу центральної гемодинаміки // Військова медицина України. – 2003. – Т. 3, – № 3-4. – С. 86-91.
14. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 1. – С. 22-34.
15. Пархоменко А.Н. Метаболическая терапия, или кардиопротекция при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 4(66). – С. 15-19.
16. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н. Клиническая эффективность внутривенной формы кверцетина у больных острым инфарктом миокарда при проведении тромболитической терапии: реализация концепции открытой коронарной артерии // Ліки України. – 2000. – № 10. – С. 48 – 51.
17. Блокатор 5-липооксигеназы Корвитин: влияние на маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с острым инфарктом миокарда / А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов, А.А. Мойбенко, Т.И. Гавриленко // <http://rpt.health-ua.com/article/113.html>
18. Виділення хворих з високим ризиком ускладнень при тривалому спостереженні після гострого інфаркту міокарда: значення маркерів системного запалення / О.М. Пархоменко, О.С. Гур'єва, О.І. Іркін та ін. // Укр. кардіол. журнал. – 2008. – № 4. – С. 21–28.

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики**

19. Гостра серцева недостатність у хворих на інфаркт міокарда в умовах сучасного лікування: особливості перебігу, вплив на коротко- та довготривалий прогноз / О.М. Пархоменко, С.М. Кожухов, О.І. Іркін та ін. // <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/404>
20. Пархоменко О.М., Кожухов С.М., Ткачук З.Ю. Застосування препарату Нуклекс у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда // Медицина неотложных состояний. – 2009. – № 1(20). – С. 206-208.
21. Покровская Е.В. Атеросклероз и иммунная система // Кардиология. – 2001. – № 10. – С. 69 - 73.
22. Прибылов С.А. Дисфункция миокарда у больных циррозом печени: клиническое значение предшественника мозгового натрийуретического пептида // Medline.ru. –2006. – Т. 7, № 1. – С. 67-72.
23. Северов М.В. Неалкогольная жировая болезнь печени // Клиническая фармакология и терапия. – 2008. – № 17(1). – С. 11-15.
24. Середюк Н.М. Госпітальна терапія. – Київ: Здоров'я, 2003. – 63 с.
25. Скибчик В.А. Клінічні аспекти гіпертригліцеридемії та їх корекція // Укр. мед. часопис. – 2006. – № 5(55), IX/X. – С. 98-106.
26. Скрипник І.М., Невойт Г.В. Роль метаболічної терапії в оптимізації лікування хворих на ішемічну хворобу серця з супутніми захворюваннями органів травлення // Український терапевтичний журнал. – 2007. – № 2. – С. 47-52.
27. Титов И.И. Изменение связывающих свойств альбумина и содержания в крови тропонина Т при инфаркте миокарда // Биохимия. – 2002. – № 1. – С. 3-6.
28. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский, Л.Н. Белоусова, В.В. Петренко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 2. – С. 92-96.
29. Ткачук З.Ю., Локтев Д.В. Дослідження ефективності та безпечності препарату малої-РНК у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда // Матеріали X Національного конгресу кардіологів. – Київ, 2009.
30. Baik SK, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: causes and consequences. J Gastroenterol Hepatol Suppl 2004;7:S185-90.
31. Berton G., Cordiano R., Palmieri R. et al. C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure // Amer. Heart J. – 2003. – Vol. 145 (6). – P. 1094-1101.
32. Care A., Catalucci D., Felicetti F. et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy // Nat. Med. – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 613-518.
33. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Gut 56(6):869-875, 2007.
34. Cleland J., Torabi A., Khan N. Epidemiology and management of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the aftermath of a myocardial infarction // Heart. – 2005. – Vol. 91 (Suppl. 2). – P. 7-13.
35. Frants S., Bauersachs F., Ertj G. Post-infarct remodeling. Contribution of wound healing and inflammation // Cardiovasc. Res. – 2008. – Vol. 81 (3). – P. 474-481.
36. Gaskari SA, Honar H, Lee SS. Therapy insight: cirrhotic cardiomyopathy. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006;3:329-37.
37. Ikeda U. Inflammation and coronary artery disease // Cur. Vasc. Pharmacol. – 2003. – Vol. 1 (1). – P. 65-70.
38. Kozhukhov S., Parkhomenko A. Myocardial protection by intravenous 5-lipoxygenase inhibitor Quercetin administration before primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction: short-term results an open blind randomized trial // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2007. – Vol. 49 (9) (Suppl. A). – P. 226A.
39. Liu H et al. Cardiovascular changes in cirrhosis 841 2004; 51: 1470-1472.
40. Liu H, Song D, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. Gastroenterol Clin Biol 2002; 26: 842-847.
41. NT-proBNP and the Evaluation of Cardiac Dysfunction and Severity of Disease in Cirrhotic Patients Yonsei Med J Vol. 49, No. 4, 2008
42. Pantos C., Mourouzis I. Protection of the abnormal heart. Heart Fail Rev 2007; 12: 319-330.
43. Scalbert E., Bril A. Implication of microRNAs in the cardiovascular system // Curr. Opin. Pharmacol. – 2008. – 8, № 2. – P. 181-188.

## **LIVER DYSFUNCTION AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION COURSE CORRELATION**

**(literature review and original data)**

**©M.I. Shwed, O.A. Prokopovych**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**SUMMARY** According to our investigation and literature data acute myocardial infarction is accompanied with liver dysfunction that is evident in cytolytic, cholestatic, hepatic failure. And vice versa disorder of synthetic, metabolic and detoxic liver functions has negative effect on myocardial remodeling and reparation in myocardial infarction patients. Aim of the research is to study effectiveness of bioflavonoid Corvintine in complex treatment of myocardial infarction accompanied with liver dysfunction comparatively with standard cheme.

The research was carried out on 34 patient with myocardial infarction and liver dysfunction. Patients were divided into two groups.

Patients of experimental group were treated with Corvintine for first days . They had significant improvement of contractive heart function (left ventricular ejection fraction improved to 50,43±0,22%), less postinfarction remodeling of heart chambers (left ventricular end diastolic size 4,76±0,12 sm ) and significant improvement of liver function indices compared to patients of control group. Secondary immune deficiency was significant lower in experimental group.

**KEY WORDS:** myocardial infarction, liver function, lipid metabolism, lipid peroxidation, antioxidant protection, quercetin, ribonucleic acid.

## Оригінальні дослідження

УДК 616.71-018.3-002:616.8:616-036

### ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ, ЩО ХАРАКТЕРИЗУЮТЬ РУХЛИВІСТЬ ХРЕБТА У ХВОРИХ НА ОСТЕОХОНДРОЗ ХРЕБТА З НЕВРОЛОГІЧНИМИ ПРОЯВАМИ ПРИ ВИКОРИСТАННІ КОМПЛЕКСНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ

©Ю.В. Бобрик

*Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського, Сімферополь*

**РЕЗЮМЕ.** Вивчалася в динаміці рухливість хребта у хворих на остеохондроз хребта з неврологічними проявами в гострій стадії захворювання під впливом різних способів комплексної терапії та реабілітації. Виявлено, що авторська методика комплексного реабілітаційного лікування володіє достовірно більше вираженим впливом, що коригує обсяг рухів у хребті обстежених пацієнтів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** рухливість хребта, остеохондроз хребта, реабілітація.

**Вступ.** У цей час серед фахівців ведеться активна дискусія з питань надання адекватної лікувально-відновної допомоги особам з остеохондрозом хребта з неврологічними проявами (ОХНП). При всій розмаїтості поглядів і підходів різних авторів до розуміння проблем виникнення і маніфестації ОХНП, а також надання допомоги при даному захворюванні, всі вони сходяться в думці про надзвичайну актуальність цієї проблеми і необхідності концентрації зусиль для її вирішення. Незважаючи на величезний арсенал методик реабілітації таких хворих, питання про їхню ефективність залишається відкритим. Як показує практика, існуючі способи відновного лікування характеризуються короткочасністю ефекту оздоровлення та не виключають частих рецидивів [1–4, 6–8].

У патогенезі остеохондрозу хребта відіграє провідну роль іритация рецепторів синуввертебрального нерва в результаті дії компресійного (грижа диска, випинання диска), дисфіксаційного (ослаблення фіксації ураженого хребетного рухового сегмента (ХРС)), дисциркуляторного (набряк, порушення мікроциркуляції, венозний стаз), запального (реактивне запалення, реакції клітинного імунітету) факторів. Подразнення рецепторів синуввертебрального нерва в зоні ураженого диска призводить до появи аферентної імпульсації в ноціцептивних структурах, що сприймається пацієнтом у вигляді болю. У відповідь на біль виникає саногенетична біомеханічна реакція, що проявляється змінами рухового стереотипу. Організм у цих нових умовах не може користуватися колишнім руховим стереотипом, тому що в колишньому руховому стереотипі уражений ПДС активно брав участь у здійсненні руху. Ос-

новна мета, що ставиться перед опорно-руховим апаратом хворого, – функціонування його без дискомфорту, тобто адаптація до вогнища ураження в міжхребцевому диску. Таке стає можливим лише за умови раціонального перерозподілу навантажень у збережених ланках біокінематичного ланцюга хребет-кінцівки, тому що уражений ХРС блокується за рахунок активації поставних, статокінематичних рефлексів. Одним із найбільш частих проявів саногенетичного рухового стереотипу є обмеження рухливості хребта. Дана адаптаційна у хворих носить анталгічний характер і дозволяє зменшити або запобігти подальшій компресії нервових структур ХРС в ділянці дистрофічно зміненого міжхребцевого диска. Вивчення динаміки показників, що характеризують рухливість хребта у хворих, дозволяє оцінити ефективність реабілітаційних заходів [1–3, 5, 7, 8].

**Мета дослідження** – аналіз динаміки показників, що характеризують рухливість хребта у хворих з ОХНП у гострій стадії захворювання та під впливом різних способів комплексної терапії і реабілітації.

**Матеріал і методи дослідження.** В умовах амбулаторії перебували на лікуванні і комплексній реабілітації 187 осіб хворих із установленним клінічно та рентгенологічно діагнозом остеохондроз попереково-крижового відділу хребта з неврологічними проявами (ОПКВХНП): вертеброгенна дорсалгія, люмбалгія, люмбоішіалгія, радикулопатія у гострому періоді захворювання у віці від 18 до 54 років. При цьому всі хворі були розділені на основну (92 осіб) і контрольну (95 осіб) групи. Пацієнти контрольної групи одержували стандартне медикаментозне і

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

фізіотерапевтичне лікування за загальноприйнятою методикою. У хворих основної групи застосовувався спеціально розроблений нами спосіб комплексного диференційованого лікування та реабілітації, що включає в себе тракцію хребта, мануальну терапію, ЛФК, фізіотерапію [1]. Реабілітаційні заходи у хворих основної групи використовувалися, починаючи з першого дня терапії. Обстежуваним пацієнтам до і після відновної терапії проводилося кількісне визначення рухливості хребта [10].

Рухливість хребта кількісно визначалася в кутових градусах при вимірі за допомогою транспортира зі стрілкою, гоніометра та оцінювалася за коефіцієнтами [10]. Коефіцієнт нахилу хребта ( $KHX$ ) =  $NX_3/NX_x$ , де  $NX_3$  – нахил хребта в здорових (поперек  $-15^\circ$ ),  $NX_x$  – нахил хребта у хворого.

Коефіцієнт згинання хребта ( $KЗХ$ ) =  $ЗХ_3/ЗХ_x$ , де  $ЗХ_3$  – кут згинання хребта в нормі (поперек  $-30$  мм за курвіметром),  $ЗХ_x$  – кут згинання у хворого. Коефіцієнт розгинання хребта ( $KРХ$ ) =  $РХ_3/РХ_x$ , де  $РХ_3$  – кут розгинання в здорового (для попереку  $-12$  мм за курвіметром),  $РХ_x$  – кут розгинан-

ня хворого. Коефіцієнт повороту хребта ( $KПХ$ ) =  $ПХ_3/ПХ_x$ , де  $ПХ_3$  – кут повороту хребта в здорового (на попереку  $-10^\circ$ ),  $ПХ_x$  – кут повороту у хворого. Повне уявлення про фіксацію хребта доповнює коефіцієнт вертебрального синдрому ( $KВС$ ) =  $KNX_x+KNX_3+KПХ_x+KЗХ+KРХ+KПХ_3$ , де “з” і “х” вказує на чинену дію у хвору (“х”) і так звану “здорову” (“з”) сторони. У нормі  $KВС = 6$  відносним одиницям, тому що кожний доданок у нормі дорівнює 1 відносній одиниці.

Результати досліджень в основній групі рівнялися з показниками контрольної групи і піддалися математичному аналізу з використанням методів варіаційної статистики. Достовірність розходжень визначали за критерієм Стюдента. Розходження вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

**Результати й обговорення.** Результати вивчення динаміки показників, що характеризують рухливість поперекового відділу хребта (вертебрального синдрому) у хворих на ОПКВХНП у контрольній і основній групах, під впливом реабілітаційного лікування представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Динаміка рухливості хребта у фронтальній і сагітальній площинах, обсягу ротаційних рухів хребта, вертебрального синдрому ( $M \pm m$ )

Показники	Період проведення тестування			
	основна група (n=92)		контрольна група (n=95)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
$KNX_3$ , віднос.од.	$1,36 \pm 0,05 p_1^*$	$1,07 \pm 0,04 p_2^*$	$1,25 \pm 0,02 p_1^*$	$1,15 \pm 0,03$
$NX_3$ з кут. град.	$11 \pm 0,6 p_1^*$	$14 \pm 0,4 p_2^*$	$12 \pm 0,3 p_1^*$	$13 \pm 0,2$
$KNX_x$ , віднос.од.	$3,75 \pm 0,7 p_1^{**}$	$1,15 \pm 0,2 p_2^*$	$3,0 \pm 0,4 p_1^*$	$1,7 \pm 0,1$
$NX_x$ з кут. град.	$4 \pm 0,8 p_1^{***}$	$13 \pm 1,2 p_2^*$	$5 \pm 1,0 p_1^{**}$	$9 \pm 0,8$
$KРХ$ , віднос.од.	$2,3 \pm 0,5 p_1^*$	$1,3 \pm 0,09 p_2^*$	$2,4 \pm 0,3 p_1^*$	$1,6 \pm 0,1$
$РХ$ , мм	$5,3 \pm 0,5 p_1^{***}$	$9,0 \pm 0,2 p_2^{**}$	$5,1 \pm 0,3 p_1^{***}$	$7,6 \pm 0,4$
$KЗХ$ , віднос.од.	$3,3 \pm 0,4 p_1^{***}$	$1,2 \pm 0,1 p_2^*$	$2,9 \pm 0,2 p_1^{***}$	$1,5 \pm 0,1$
$ЗХ$ , мм	$9,1 \pm 0,7 p_1^{***}$	$25,4 \pm 0,9 p_2^{**}$	$10,3 \pm 0,6 p_1^{***}$	$19,6 \pm 0,8$
$KПХ_3$ , віднос.од.	$1,19 \pm 0,04 p_1^*$	$1,0 \pm 0,03 p_2^*$	$1,21 \pm 0,03 p_1^*$	$1,11 \pm 0,04$
$ПХ_3$ з кут. град.	$8,4 \pm 0,7 p_1^*$	$10,0 \pm 0,2 p_2^*$	$8,3 \pm 0,1 p_1^*$	$9,0 \pm 0,3$
$ПХ_x$ з кут. град.	$5,2 \pm 0,4 p_1^{***}$	$8,8 \pm 0,5 p_2^{**}$	$5,4 \pm 0,3 p_1^{***}$	$7,3 \pm 0,2$
$KПХ_x$ , віднос.од.	$1,9 \pm 0,3 p_1^*$	$1,1 \pm 0,2 p_2^*$	$1,85 \pm 0,1 p_1^{***}$	$1,37 \pm 0,09$
$KВС$ , віднос.од.	$13,5 \pm 0,5 p_1^{***}$	$7,75 \pm 0,2 p_2^*$	$12,5 \pm 0,5 p_1^{***}$	$8,3 \pm 0,1$

Примітки:

1.  $p_1$  – достовірність розходжень між показниками до і після лікування;
2.  $p_2$  – достовірність розходжень між показниками після лікування в основній і контрольній групах; \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Як показують дані таблиці, в обстежених пацієнтів відзначалося зменшення амплітуди нахилу хребта у фронтальній площині в порівнянні з нормальними показниками як на хворій, так і на здоровій стороні. Під впливом реабілітаційної терапії виявлене достовірне

збільшення обсягу нахилу хребта у фронтальній площині у хвору і здорову сторону порівняно з показниками до лікування в основній і в контрольній групах, відповідно, в 3,25 раза ( $p < 0,001$ ), на 21,4 % ( $p < 0,001$ ) і в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ), на 7,6 % ( $p < 0,001$ ). Підвищення амплітуди нахилу хребта



Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

у фронтальній площині хребта в основній групі було більше, ніж у контрольній групі, відповідно, у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ) і в 3 рази ( $p < 0,05$ ).

Результати дослідження, представлені в таблиці, демонструють, що під впливом відновного лікування обсяг згинальних і розгинальних рухів у хребті достовірно зріс як в основній, так і в контрольній групах, відповідно, в 2,8 раза ( $p < 0,001$ ), 1,7 раза ( $p < 0,001$ ) і в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ), 1,5 раза ( $p < 0,001$ ). При цьому підвищення амплітуди згинальних і розгинальних рухів у хребті в основній групі було більше, ніж у контрольній групі, відповідно, у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) і в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ).

Дані, наведені в таблиці, ілюструють позитивну динаміку показника, який характеризує обсяг ротаційних рухів хребта під впливом реабілітаційної терапії, що проявляється збільшенням об'єму поворотів навколо своєї осі в поперековому відділі як у здорову, так і у хвору сторони в пацієнтів основної і контрольної груп, відповідно, на 16 % ( $p < 0,05$ ), 41 % ( $p < 0,001$ ) і в 8 % ( $p < 0,05$ ), 26 % ( $p < 0,001$ ). Підвищення амплітуди ротаційних рухів хребта в основній групі було більше в здорову і у хвору сторони, ніж у конт-

рольній групі, відповідно, у 2,28 раза ( $p < 0,05$ ) і в 1,98 раза ( $p < 0,01$ ).

Як показують дані таблиці, в обстежених пацієнтів у результаті проведеної терапії відзначалося зменшення індексу вертебрального синдрому в основній і контрольній групах, відповідно, в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ) і в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ). Даний параметр знижувався більшою мірою в основній групі, ніж у контрольній групі: на 6,6 % ( $p < 0,05$ ).

**Висновок.** Запропонований автором спосіб відновного лікування хворих на ОПКВХНП достовірно більш ефективно усуває обмеження рухів у поперековому відділі хребта в даній категорії пацієнтів у порівнянні із загальноприйнятими методиками реабілітаційної терапії.

**Перспективи подальших досліджень.** Є перспективним подальше застосування у наукових дослідженнях запропонованого автором способу лікування хворих на остеохондроз хребта з неврологічними порушеннями [9] для підвищення ефективності комплексної реабілітації пацієнтів, зменшення строків терапії, кількості днів непрацездатності та економічних втрат, пов'язаних із захворюваністю на дану патологію.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Веселовский В. П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия / В. П. Веселовский. – Рига, 1991. – 344 с.

2. Герасимова М. М. Пояснично-крестцовые радикулопатии (этиология, патогенез, клиника, профилактика и лечение) / М. М. Герасимова, Г. А. Базанов. – М.: Тверь, 2003. – 151 с.

3. Епифанов В. А. Остеохондроз позвоночника (диагностика, лечение, профилактика): руководство для врачей. – 3-е изд., испр. и доп. / В. А. Епифанов, А. В. Епифанов. – М.: МЕД пресс-информ, 2008. – 272 с.

4. Клименко О. В. Особенности патогенезу попереково-крестцового болю у чоловіків фертильного віку з урогенітальною патологією на фоні артеріальної гіпертензії / Клименко О. В., Асауленко О. І., Головаченко Ю. І. // Международный неврологический журнал. – 2006. – № 2(6). – С. 101-104.

5. Поворознюк В. В. Реабилитация больных с остеохондрозом пояснично-крестцового отдела позвоночника / В. В. Поворознюк, О. Б. Шеремет // Между-

народный неврологический журнал. – 2007. – № 1(11). – С. 37-40.

6. Тарасова Е. И. Физиотерапия неврологических проявлений остеохондроза позвоночника / Тарасова Е. И., Козловская Л. Е., Баханович О. К. // Республика Беларусь, Медицинские новости. – 2007. – № 1. – С. 48-49.

7. Щедренко В. В. Поясничный остеохондроз / Щедренко В. В., Олейник А. Д., Могучая О. В. – С.Пб., 2003. – 264 с.

8. Юрик О. Є. Неврологічні прояви остеохондрозу: патогенез, клініка, лікування / О. Є. Юрик. – К.: Здоров'я, 2001. – 344 с.

9. Патент на корисну модель № 42151 А. Україна МПК А 61 Н 1/02. Спосіб лікування остеохондрозу хребта з неврологічними порушеннями / Бобрик Ю. В. – Заявка № u 200900535. – Заявл. 26.01.2009 р. – Опубл. 25.06.2009 р., Бюл. № 12.

10. Хабилов Ф. А. Мануальная терапия компрессионно-невральных синдромов остеохондроза позвоночника / Ф. А. Хабилов. – Казань, 1991. – 124 с.

## THE PECULIARITIES OF LEVEL MOBILITY OF SPINE IN PATIENTS WITH VERTEBRAL OSTEOCHONDROSIS WITH NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS AFTER OF COMPLEX REHABILITATION

©Yu.V. Bobrik

Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky

SUMMARY. The level of spine mobility in patients with vertebral osteochondrosis with neurological manifestations after different complex rehabilitation is analyzed in dynamics. It is revealed, that author's method of therapy is the most comprehensible for correction of spine mobility in patients with vertebral osteochondrosis.

KEY WORDS: mobility of spine, vertebral osteochondrosis, rehabilitation.

## ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ З ЛЕТАЛЬНИМ НАСЛІДКОМ У ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

©**Я.Я. Боднар\***, **Ю.М. Орел\***, **І.Є. Герасимюк\***, **Н.Д. Беркита\*\***,  
**Л.П. Боднар\***, **М.М. Орел\*\*\***

\* *Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

\*\* *Тернопільська обласна комунальна дитяча клінічна лікарня*

\*\*\* *Тернопільське обласне патологоанатомічне бюро*

**РЕЗЮМЕ.** На секційному матеріалі досліджено патоморфологічні зміни в організмі дітей, причиною смерті яких стали гострі респіраторні вірусні інфекції. Вивчено патогістологічні ознаки ураження респіраторних органів при ГРВІ різної етіології. Розглянуто роль в танатогенезі синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові при вказаній патології.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гострі респіраторні вірусні інфекції, ДВЗ-синдром, патоморфологія.

**Вступ.** Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), включаючи грип, залишаються для людства не вирішеною проблемою, аспекти якої лежать в медичній, соціальній і економічній площинах. На даний час ці захворювання займають близько 75 % в структурі інфекційної патології, а в період епідемічних спалахів цей показник стрімко зростає і може сягати 90 % і більше [1, 2]. Групою високого ризику в таких випадках є діти. Зокрема, під час епідемії грипу А(Н1N1) 2009 р. рівень захворюваності дітей в різних регіонах Тернопільщини перевищував аналогічний показник у дорослих в 2,6-5,6 рази [3]. У дітей ГРВІ часто перебігають у важких формах, викликають серйозні ускладнення не лише з боку респіраторних органів, але й поліорганної локалізації [4, 5]. Відомо також, що серед ускладнень інфекційної патології в дитячому віці суттєве місце займають розлади мікроциркуляції, найбільш важкими проявами яких є шок та синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ) [6].

**Мета дослідження** – вивчити особливості патоморфологічних змін в організмі дітей, причиною смерті яких стали ГРВІ, та оцінити роль ДВЗ-синдрому в танатогенезі цих захворювань.

**Матеріал і методи дослідження.** Проведено комплексне морфологічне дослідження 19 дітей, померлих протягом 2005-2009 років, у котрих основним захворюванням, яке зумовило смерть, діагностовано ГРВІ. Вік померлих склав від 4 місяців до 5 років.

За етіологічною структурою спостереження розподілилися таким чином: у 6 випадках мало місце поєднання аденовірусної та респіраторно-синцитіальної інфекцій, у 4 випадках – комбіна-

ція аденовірусної інфекції та парагрипу, у 3 померлих діагностовано аденовірусну інфекцію, у 2 – парагрип. Також спостерігався 1 випадок грипу А, дитина померла під час епідемічного спалаху восени 2009 р. У 3 випадках ідентифікувати збудника не вдалося. Верифікація етіології інфекційного процесу здійснювалася комплексно, на підставі патоморфологічних змін на макро- і мікроскопічному рівнях та результатів вірусологічного дослідження. Для підтвердження випадку грипу А додатково проводилася полімеразно-ланцюгова реакція.

Серед використаних методів дослідження – автопсія, гістологічне та гістохімічне вивчення мікропрепаратів. Вказані методи є широко розповсюдженими, а досить часто і єдиними, що застосовуються в роботі патологічних відділень, що дасть можливість більш широко застосувати результати даної роботи на практиці.

**Результати й обговорення.** Гістологічні зміни з боку респіраторних органів при ГРВІ, викликаних різними збудниками, мали свої характерні особливості. Так, при аденовірусній інфекції спостерігалася десквамація епітелію трахеї, бронхів і бронхіол, виражена проміжна реакція в легенях, білкові маси та злуцнені альвеолоцити в просвіті альвеол. В інтерстиції легень та епітелії бронхів виявляли великі клітини із збільшеним ядром та гіперхромними внутрішньоядерними включеннями. Для парагрипу характерними були проліферація та вогнищева десквамація епітелію нижніх дихальних шляхів, явища каріопікнозу в епітеліоцитах, помірно виражена інтерстиціальна реакція в легенях, десквамація альвеолоцитів із формуванням великих клітин з кількома ядрами. Типовою ознакою

респіраторно-синцитіальної інфекції була сосочкова проліферація епітелію, інтенсивність якої наростала від трахеї до альвеол, де клітини формували масивні симпласти. При грипі відмічалися поширена проліферація та часткова десквамація епітелію трахеї, бронхів і бронхіол, виражена проміжна реакція в легенях, серозно-десквамативний ексудат із значною кількістю еритроцитів та формування гіаліноподібних мембран в альвеолах.

При мікст-інфекціях описані зміни поєднувалися у різних комбінаціях. Такі поєднані форми спостерігалися в 10 випадках (53 %) що вказує на поширення у дітей саме мікст-інфікування і більш несприятливий прогноз у таких випадках.

Враховуючи особливості клінічного перебігу та характер морфологічних змін, розрізняють два варіанти важкої форми грипу: з переважно легневими ускладненнями та токсикоз [7]. Сказане є справедливим і щодо інших респіраторних вірусних інфекцій. У дітей, особливо в перші роки життя, відмічається переважання саме загальної інтоксикації з розвитком серйозних ускладнень не лише з боку дихальної системи, але й поліорганної локалізації, що підтверджується і результатами даного дослідження. При цьому суттєве місце серед цих ускладнень займав ДВЗ-синдром.

Інколи його прояви відмічалися вже при зовнішньому огляді – генералізований геморагічний висип, кровоточивість з місць ін'єкцій. При автопсії спостерігали численні крововиливи в слизові та серозні оболонки. Характер кровонаповнення паренхіматозних органів свідчив про виражені розлади мікроциркуляції – шоківі нирки, геморагічна інфільтрація мозкової речовини надниркових залоз, дрібноцяткові крововиливи в головному мозку.

При гістологічному дослідженні були виявлені суттєві зміни у мікроциркуляторному руслі, які проявлялися порушенням тону судин з паретичним розширенням венул і капілярів на тлі спазму артеріол. Спостерігалося також набубнявіння ендотеліоцитів з вакуолізацією їх ядер. Описані зміни призводили до підвищення проникності судинної стінки, її просочування білками плазми та периваскулярної геморагічної інфільтрації тканин. Мали місце стаз і агрегація еритроцитів, змінювалася їх форма та тинкторіальні характеристики. З високою частотою зустрічалися ознаки внутрішньосудинного згортання крові. При цьому такі прояви відображали різні стадії патологічного процесу – від візуалізації поодиноких ниток фібрину, які вільно знаходилися в просвіті судини, до формування фібринових, еритроцитарних, глобулярних і гіалінових тромбів.

Інтенсивність описаних судинних розладів була варіабельною залежно від органної локалізації. Найбільш виражені прояви ДВЗ-синдрому спостерігалися в легенях. Зокрема, при грипі мала місце картина геморагічної пневмонії – різко виражене повнокров'я судин різного калібру, формування тромбів у їх просвіті, дифузна геморагічна інфільтрація міжальвеолярних перегородок, наявність запального ексудату із значним вмістом еритроцитів у просвіті альвеол, а також формування у них гіаліноподібних мембран (рис. 1). У нирках спостерігалося виражене повнокров'я каналцевої зони, крововиливи в строму та просвіт каналців, дистрофічні та некробіотичні зміни нефротелію, білкові маси у каналцях. У судинах головному мозку відмічалися явища стазу, формування гіалінових тромбів, у нервовій тканині – перивасальний і перицелюлярний набряк (рис. 2), вогнищева лімфоцитарна інфільтрація, дистрофічні зміни нейронів.

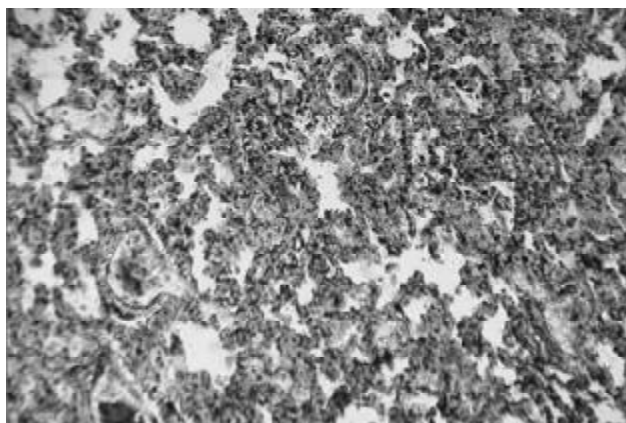


Рис. 1. Дифузна геморагічна інфільтрація міжальвеолярних перегородок, явища тромбозу в судинах легень. Грип типу А. Дитина П., вік 5 років. x200, забарвлення гематоксиліном і еозином.

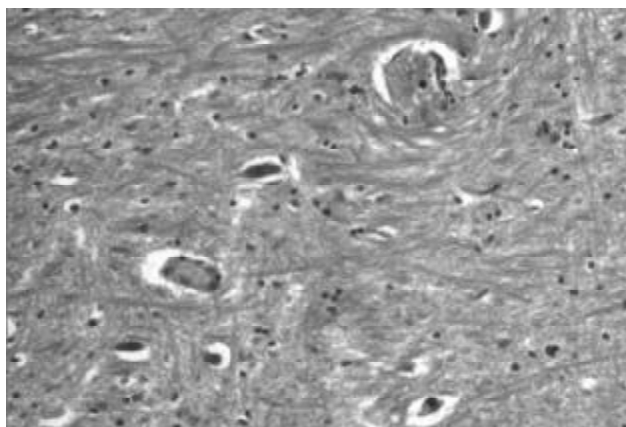


Рис. 2. Перивасальний, перицелюлярний набряк головного мозку, явища стазу та гіалінові тромби в судинах. Аденовірусна інфекція. Дитина К., вік 3 місяці. x300, забарвлення гематоксиліном і еозином.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

Часто в різних органах, і навіть в різних частинах одного органа, спостерігалася мозаїчність вищезазначених проявів, що, ймовірно, є відображенням різних фаз розвитку ДВЗ-синдрому.

**Висновки.** 1. Характер морфологічних змін у респіраторних органах при ГРВІ є суттєвим компонентом у комплексі постмортальних методів етіологічної верифікації цих захворювань, що дозволяє не лише оцінити причини неефективності проведеного лікування, але й може суттєво допомогти в оцінці епідеміологічної ситуації.

2. Для важких форм ГРВІ з летальним наслідком у дитячому віці характерними є поши-

рені позалегеневі зміни, клініко-морфологічним відображенням яких є поліорганна недостатність.

3. Важливу роль в танатогенезі ГРВІ у дітей відіграє ДВЗ-синдром як прояв інфекційно-токсичного шоку.

**Перспективи подальших досліджень.** Порушення мікрогемоциркуляції відіграють суттєву роль у механізмах танатогенезу в дітей при гострих респіраторних вірусних інфекціях, тому подальші дослідження цієї проблеми дозволять не лише покращити ретроспективну оцінку причин смерті в патологоанатомічній практиці, але й розробити рекомендації щодо вибору тактики лікування.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Інфекційні хвороби у загальній практиці та сімейній медицині / За ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – 500 с.

2. Возіанова Ж.І., Печінка А.М. ГРЗ – проблема з багатьма невідомими // Мистецтво лікування. – 2003. – № 5. – С. 6-11.

3. Ониськів Б.О., Голяченко О.М., Шульгай А.Г. Епідемія грипу на Тернопільщині (медико-статистичні аспекти) // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 4. – С. 45-49.

4. Cox N., Subbarao K. Influenza // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 1277-1282.

5. Heikkinen T. Influenza in children // Acta Paediatr. – 2006. – Vol. 95. – P. 778-784.

6. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушенной гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 292 с.

7. Казаков В.М., Шлопов В.Г. Грип А (H1N1), "свинячий грип": пандемія (перші підсумки й перспективи розвитку): Монографія. – Донецьк: Каштан, 2009. – 190 с.

## PATHOMORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS WITH FATAL END IN CHILDHOOD

©Ya.Ya. Bodnar\*, Yu.M. Orel\*, I.Ye. Herasymyuk\*, N.D. Berkyta\*\*,  
L.P. Bodnar\*, M.M. Orel\*\*\*

\* Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

\*\* Ternopil Regional Communal Child's Clinical Hospital

\*\*\* Ternopil Regional Pathologic Office

SUMMARY. Pathomorphological changes in children, whose cause of death was acute respiratory viral infections, have been studied on the ground of sectional material investigation. Pathohistological signs of respiratory organs lesions in children with acute respiratory viral infections of different etiology have been studied. The role of disseminated intravascular coagulation syndrome in tanatogenesis, in case of indicated pathology, was evaluated.

KEY WORDS: acute respiratory viral infections, syndrome of disseminated intravascular coagulation, pathomorphology.

## ОСОБЛИВОСТІ СПЕЦИФІЧНОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

© О.Р. Боярчук

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

**РЕЗЮМЕ.** У 35 дітей з ювенільним ревматоїдним артритом, які знаходилися під спостереженням, досліджували показники клітинної та гуморальної ланок імунітету. Встановлено зниження CD3+, CD4+, CD8+; підвищення імунорегуляторного індексу та Ig A, Ig M, Ig G, Ig E. Пригнічення CD3+, CD4+, CD8+ та підвищення вмісту імуноглобулінів А, М, G, Е виявлено на першому році хвороби, що вказує на важливу роль імунологічних механізмів у запуску патологічного процесу при ЮРА.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ювенільний ревматоїдний артрит, клітинний імунітет, імуноглобуліни.

**Вступ.** За даними ВООЗ, більше 4 % населення земної кулі страждає від захворювань суглобів і хребта [1]. Недаремно 2000–2010 роки були оголошені даною організацією “декадою кісток і суглобів”. 10 % інвалідизації людей пов’язано саме з ревматичними захворюваннями. Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) є однією з найчастіших ревматичних хвороб дитячого віку та основною причиною інвалідизації дітей. Поширеність ЮРА в Україні становить 0,4 на 1000 дітей і стабільно утримується протягом останніх років [2]. Захворювання, яке почалося в дитячому віці, здебільшого прогресує в подальшому і призводить до зниження якості життя пацієнтів в молодому і працездатному віці. В патогенезі ревматоїдного артриту важливу роль відіграють дві тісно пов’язані між собою ланки патологічного процесу – цитокиновий каскад та порушення гуморального імунітету [3]. Цитокиновий каскад запускається Т-лімфоцитами, макрофагами, активованими клітинами сполучної тканини. Достатньо вивчені ключові цитокини у запуску патологічного процесу у дорослих. Проте літературні дані про особливості клітинної та гуморальної ланок у дітей з ЮРА суперечливі та потребують подальшого вивчення. Основоположники світової дитячої ревматологічної школи J.T. Cassidy та R.E. Petty також повідомляють про суперечливі дані щодо змін Т-ланки імунітету в англомовній літературі [4].

**Мета дослідження** – виявити особливості клітинної та гуморальної ланок імунітету у дітей з ЮРА для визначення їх ролі у патогенезі захворювання, виникненні загострень та прогресуванні патологічного процесу.

**Матеріал і методи дослідження.** Ми обстежили 35 дітей з ЮРА, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в педіатричних відділеннях міської дитячої комунальної лікарні та обласної дитячої клінічної лікарні м. Тернополя. Вік дітей становив від 7 до 17 років: від 7 до 10 років було 6 хворих (17,1 %), 11-13 років – також 6 (17,1 %) дітей. Найбільшу частину становили пацієнти пу-

бертатного віку (14-17 років) – 23 дітей (65,7 %). За статтю особливих переваг не виявлено: дівчаток було 18 (51,4 %), хлопчиків – 17 (48,6 %). Тривалість ЮРА становила від 6 місяців до 8 років. Дебют захворювання припадав на віковий період від 1,5 до 16 років: від 1,5 до 6 років захворіло 5 дітей (14,3 %), від 7 до 10 років – 7 (20,0 %) пацієнтів, від 11 до 13 років – 13 дітей (37,1 %) та від 14 до 16 років – 10 (28,6 %) дітей. Лише у четвертій частині дітей вірний діагноз виставлено в перші місяці захворювання, враховуючи класичну клінічну симптоматику. У решти хворих потрібно було декілька місяців, інколи і років для постановки діагнозу. 7 дітей (20,0 %) було із вперше встановленим діагнозом. Діагноз ЮРА встановлювали на основі діагностичних критеріїв Американського коледжу ревматологів (ACR, 1987). Контрольну групу склали 30 здорових дітей.

Всім дітям, які знаходилися під спостереженням, проводилося загальноприйняте клініко-лабораторне та інструментальне обстеження. Клітинну ланку імунітету визначали за субпопуляціями Т- і В- лімфоцитів за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, CD16+, використовуючи еритроцитарні діагностикуми ТОВ НВЛ “Гранум” (м. Харків). Гуморальну ланку імунітету визначали за вмістом імуноглобулінів А, М, G, Е за методом двосайтового імуноферментного аналізу з використанням специфічних антиглобулінових кон’югатів.

Статистичну обробку результатів проводили, використовуючи програми “Microsoft Exel” та “Statistica – 6,0”. Достовірність середніх величин визначали за допомогою критерію Стьюдента.

**Результати й обговорення.** Серед обстежених дітей у одного хлопчика відмічалася суглобово-вісцеральна форма ЮРА, у решти (97,1 %) – суглобова форма. Поліартрит спостерігався у 21 (61,8 %) дитини, олігоартрит – у 13 (38,2 %) хворих. Активна стадія ЮРА відмічалася у 28 (80,0 %) дітей, серед яких у 19 (67,9 %) спостері-

галася активність I ступеня, у решти 9 (32,1 %) – активність II ступеня. Неактивна стадія була у 7 (20,0 %) хворих. Серопозитивний варіант спостерігався у 5 (14,3%) хворих, що збігається з даними літератури щодо частоти виявлення ревматоїдного фактора у дітей з ЮРА [4, 5].

Серед діагностичних критеріїв ЮРА часто відмічалася ранкова скутість, яку спостерігали у 71,4 % дітей, більше години вона тривала у 60,0 % пацієнтів. Артрит 3 і більше суглобів відмічався у 80,0 % хворих. Дрібні суглоби кисті уражалися у 45,7 % дітей. Найчастіше відмічалася патологія колінних суглобів (у 65,7 %), вони і у більшості випадків першими втягувалися в патологічний процес. Дещо рідше уражалися гомілковостопні суглоби, ліктьові, променевоzap'ясткові. В одиноких випадках відмічались патологічні зміни з боку кульшових, нижньощелепних суглобів, шийного відділу хребта та дрібних суглобів стопи. У 77,1 % пацієнтів мала місце симетричність ураження суглобів. Ревматичні вузлики спостерігалися відносно рідко (у 11,4 %), переважно на першому році хвороби у серопозитивних хворих жіночої статі. Тривалість захворювання не завжди корелювала із ступенем вираженості кісткових деформацій та зниженням функціональної активності.

В загальному аналізі крові лейкоцитоз спостерігався лише у 6 (17,1 %) дітей, середні показники лейкоцитів становили (6,78±0,35) тисяч. Зсув лейкоцитарної формули вліво відмічався у 18 (51,4 %) хворих, його середні показники склали (5,43±0,49) %. Прискорену ШОЕ мали 8 (22,9 %)

дітей, середні значення даного показника становили (10,57±2,42) мм/год.

Спостерігали зміни гострофазових показників. Найчастіше виявляли підвищений вміст серомукоїду – у 26 (74,3 %) хворих, середній його показник становив (0,35±0,04) од. Збільшені показники сіалових кислот мали місце у 29,4 % дітей, середні його значення були в межах (194,12±23,05) од. Не характерним було підвищення вмісту антистрептолізину-О, підвищений показник якого спостерігався лише в однієї дитини, а середні значення становили (260,00±9,13) од.

Зміни показників клітинної та гуморальної ланок імунітету наведено в таблиці 1. Відмічається вірогідне зниження CD3+, CD4+ та CD8+ та підвищення імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+), що свідчить про дисбаланс клітинної ланки імунітету. Більш виражені зміни спостерігалися зі сторони гуморального імунітету, які проявлялися достовірним підвищенням вмісту імуноглобулінів класів А, М, G та Е. Деякі дослідники також відмічали підвищення імунорегуляторного індексу та зниження абсолютної кількості CD8+ у дітей з суглобовою формою ЮРА [5]. Проте вони не виявляли суттєвих змін з боку CD4 позитивних клітин. Більш виражені зміни спостерігалися у дітей з суглобово-вісцеральною формою ЮРА. В окремих дослідженнях В.Н. Коваленко і співавт. [1] та І.Б. Беляєва [6] не спостерігали вірогідних змін з боку CD3+, CD4+ та CD8+. Ними відмічено підвищення імунорегуляторного індексу та показників гуморальної ланки імунітету при ревматоїдному артриті у дорослих.

Таблиця 1. Показники специфічного імунітету у дітей з ЮРА (M±m)

Показники	ЮРА (n=32)	Контроль (n=30)	p
CD3+, %	46,31±1,17	60,27±1,35	<0,01
CD22+, %	11,19±0,33	10,27±0,39	>0,05
CD16+, %	12,52±0,29	13,93±0,34	>0,05
CD4+, %	32,81±0,93	39,33±0,74	<0,01
CD8+, %	13,72±0,49	20,67±0,68	<0,001
CD4+/CD8+	2,42±0,05	1,95±0,05	<0,001
Ig A, г/л	4,30±0,42	1,77±0,10	<0,001
Ig M, г/л	2,16±0,11	1,29±0,13	<0,001
Ig G, г/л	19,82±1,38	12,61±0,76	<0,001
Ig E, 10 <sup>3</sup> Од/л	303,03±53,71	80,69±7,05	<0,001

Вивчали залежність показників клітинної та гуморальної ланок імунітету від стадії активності патологічного процесу. Дані представлені на рисунках 1 і 2.

Таким чином, нами не виявлено достовірної різниці між показниками клітинної та гуморальної ланок імунітету залежно від стадії хвороби.

Показники Ig E також суттєво не відрізнялися. У дітей з активною стадією ЮРА вміст Ig E становив (318,24±65,16) 10<sup>3</sup> Од/л, а в неактивній стадії – (220,88±38,18) 10<sup>3</sup> Од/л, p>0,05. На продовження ланцюга патологічного процесу в періоді покращення клінічної картини вказують і інші автори [3], що в подальшому призводить до

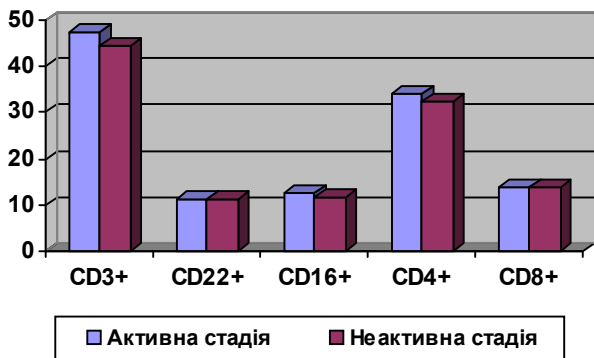


Рис. 1. Залежність показників клітинної ланки імунітету від стадії активності ЮРА (%).

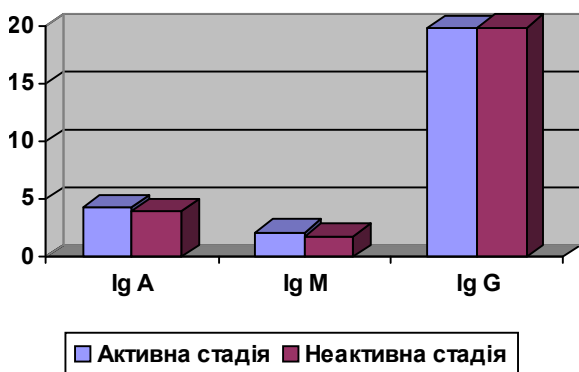


Рис. 2. Залежність показників гуморальної ланки імунітету від стадії активності ЮРА (г/л).

переходу фази відносної компенсації в некомпенсований стан, який розвивається при несвоєчасному чи недостатньо ефективному лікуванні. Хоча деякі дослідники відмічали залежність змін показників клітинної ланки імунітету (CD4+, CD8+ та CD16+) від ступеня активності патологічного процесу [7].

Визначали показники клітинної та гуморальної ланок імунітету у дітей з ЮРА тривалістю до 1-го року та більше року, оскільки вважається, що саме перший рік хвороби є вирішальним в подальшому прогресуванні хвороби [6, 7]. Отримані результати представлені в таблиці 2. Виявлено зниження показників клітинної ланки імунітету: CD3+, CD4+ та CD8+ і підвищення вмісту показників гуморальної ланки: Ig A, Ig M, Ig G та Ig E вже на першому році хвороби, які достовірно не змінювалися в подальшому. Це свідчить про важливу роль імунологічних механізмів у запуску патологічного процесу та необхідність раннього призначення терапії.

**Висновки. 1.** При ЮРА відмічається пригнічення показників клітинної ланки імунітету (CD3+, CD4+ та CD8+), підвищення імунорегуляторного індексу та показників гуморальної ланки імунітету (імуноглобулінів класів А, М, G, E).

2. Не встановлено залежності показників Т-ланки імунітету та імуноглобулінів від стадії активності ЮРА, що може свідчити про хронічний та рецидивуючий характер захворювання.

Таблиця 2. Показники специфічного імунітету у дітей з ЮРА залежно від тривалості хвороби (M±m)

Показники	Контрольна група (n=30)	ЮРА до року (n=9)	ЮРА більше року (n=23)	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
CD3+, %	60,27±1,35	48,36±2,03	45,75 ±1,28	<0,05	>0,05
CD22+, %	10,27±0,39	10,91±0,43	11,50±0,47	>0,05	>0,05
CD16+, %	13,93±0,34	12,91±0,49	12,48±0,34	>0,05	>0,05
CD4+, %	39,33±0,74	34,45±1,26	33,15±1,20	<0,05	>0,05
CD8+, %	20,67±0,68	14,18±0,86	13,15±0,64	<0,05	>0,05
CD4+/CD8+	1,95±0,05	2,48±0,09	2,63±0,18	>0,05	>0,05
Ig A, г/л	1,77±0,10	4,60±0,67	4,21±0,52	<0,05	>0,05
Ig M, г/л	1,29±0,13	2,09±0,22	2,18±0,13	<0,05	>0,05
Ig G, г/л	12,61±0,76	18,53±2,12	20,24±1,71	<0,05	>0,05
Ig E, 10 <sup>3</sup> Од/л	80,69±7,05	326,90±107,64	296,43±45,28	<0,05	>0,05

Примітки: 1. p<sub>1</sub> – достовірність показників контрольної групи та групи дітей з ЮРА до року;  
2. p<sub>2</sub> – достовірність показників у дітей з тривалістю ЮРА до року та більше року.

3. Пригнічення CD3+, CD4+ та CD8+ і підвищення вмісту імуноглобулінів А, М, G та Е вже на першому році хвороби вказує на важливу роль імунологічних механізмів у запуску патологічного процесу при ЮРА та необхідність раннього призначення терапії.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому вважаємо перспективним дослідження Т-клітин в синовіальній рідині, зіставлення отриманих даних з визначенням цитокінового профілю при ЮРА та апробацію схем лікування з використанням імуносупресивної терапії на ранніх етапах діагностики ЮРА.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.М. Ураження кісткової та хрящової тканини у хворих на ревматичні хвороби суглобів: моніторинг та напрямки фармакотерапії // Український ревматологічний журнал. – 2007. – № 3 (29). – С. 66-69.
2. Волосовець О.П. Аналіз роботи дитячої кардіоревматологічної служби та шляхи її поліпшення в Україні // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 4. – С. 70-71.
3. Клеточные и гуморальные факторы рецидивирующего течения ревматоидного артрита / В.Н. Коваленко, А.С. Гаврик, Т.И. Гавриленко и др. // Український ревматологічний журнал. – 2007. – № 1 (27). – С. 47-54.
4. Cassidy J.T., Petty R.E. Textbook of Pediatric Rheumatology: Fifth Edition / Elsevier Saunders. – 2005. – P. 211-214.
5. Бережний В.В., Марушко Т.В., Кожара Ю.О. Характеристика клітинного імунітету та цитокинового статусу у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 1. – С. 19-23.
6. Беляева И.Б. Ранний ревматоидный артрит. Принципы диагностики и лечения: Учебное пособие / И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, Т.Н. Трофимова. – С.Пб: Изд. Дом СПб МАПО, 2007. – 102 с.
7. Ранние артриты у детей и подростков – иммунный статус больных и перспективы лечения / В.А. Кельцев, Л.И. Гребенкина, Л.В. Лимарева и др. // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 2. – С. 64-68.

## THE PECULIATIVITY OF SPECIFIC IMMUNITY IN JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

©O.R. Boyarchuk

*Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky*

SUMMARY. The determination of T-cell immunity and immunoglobulins in 35 children with juvenile rheumatoid arthritis was done. Decreased CD3+, CD4+ and CD8+, increased of CD4+/CD8+, Ig A, Ig M, Ig G, Ig E was determined. Depression of CD3+, CD4+, CD8+ and elevated levels of Ig A, Ig M, Ig G, Ig E were revealed at the first year of disease. This indicate important role of immunological mechanisms in pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis.  
KEY WORDS: juvenile rheumatoid arthritis, T-cell immunity, immunoglobulins.

УДК 616. 441-008.1-02:616.36-002.14-022]-085.281.8

## ОКРЕМІ КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ УРАЖЕННЯМИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ В КОНТЕКСТІ НВВ- І НСВ-ІНФЕКЦІЙ

©Б.Г. Бугай

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

РЕЗЮМЕ. На основі тривалого обстеження (10-15 років) 283 хворих на хронічні запальні захворювання гепатобіліарної системи було встановлено наявність клінічного і патогенетичного зв'язків при поєднаних патологічних станах печінки та щитоподібної залози. Доведено ефективність адекватного лікування, оскільки спільним етіологічним чинником цих захворювань є віруси гепатитів В і С. Чільне місце у лікуванні належить антивірусним препаратам.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гепатобіліарна система, гепатити В і С, щитоподібна залоза, запалення, лікування.

**Вступ.** Між гепатобіліарною системою та залозами внутрішньої секреції в єдиному цілісному організмі існують багатогранні взаємозв'язки, в тому числі й при різних патологічних станах. Нашими попередніми дослідженнями було встановлено, що метаболічні порушення, детерміновані хронічною йодною недостатністю в умовах зобної ендемії, є одним з провідних ризик-факторів, що визначають погіршення клініко-імунологічних показників у хворих на хронічний не-

калькульозний холецистит (ХНХ), що передбачає необхідність відповідної корекції в методах традиційної терапії таких хворих, оскільки щитоподібна залоза (ЩЗ), що також уражається при цьому, відіграє важливу роль у метаболізмі, реалізації нейроендокринних функцій адаптаційного характеру [2, 3]. Разом з тим, виявлено пряму позитивну кореляцію між проявами дифузного токсичного зоба та хронічними запальними захворюваннями (ХЗЗ) гепатобіліарної системи



(ГБС), що виражалось у зміні певних показників білкового, вуглеводного, ліпідного обмінів та зменшенні антитоксичної функції печінки. Хронічні холецистити та холецистохолангіти, виявлені в 56 % хворих на дифузний токсичний зоб, мали малосимптомний характер [4].

З огляду на те, що реплікація вірусу гепатиту В (HBV) можлива в статевих залозах, надниркових залозах, щитоподібній і підшлунковій залозах, не виключається можливість порушення їх ендокринної функції [5]. У патогенезі ураження багатьох органів вірусом гепатиту С (HCV) обговорюють також питання про прямий цитопатичний ефект цього етіологічного чинника та викликані ним імунологічні реакції, що зумовлюють пошкодження печінки та інших органів, особливо при реплікації вірусів поза печінкою – в тканинах лімфоїдного походження, а це, в свою чергу, детермінує набутий імунодефіцит з усіма негативними його наслідками. При хронічному гепатиті С (ХГС) близько 10 % хворих страждають від аутоімунного тиреоїдиту, що згодом призводить до значного зниження функції ЩЗ. У хворих виявляються анти-HCV поряд з антитиреоїдними антитілами, а в біоптатах залози знаходять РНК HCV. Тому дослідники схиляються до думки про те, що HCV є одним з досить частих та вагомих причин розвитку аутоімунного тиреоїдиту з наступним гіпотиреозом, що, значною мірою, підтверджується й ефективністю інтерферонотерапії [1, 6].

**Мета дослідження** – встановити можливі клініко-патогенетичні зв'язки поєднаних уражень печінки та ЩЗ в контексті спільних етіологічних чинників – вірусів гепатитів В і С – та результатів клініко-імунологічного зіставлення цих патологічних станів у динаміці в процесі різних видів терапії.

**Матеріал і методи дослідження.** Тут ми оперуємо результатами тривалих (10-15 років) спостережень за 283 пацієнтами (135 чоловіків і 148 жінок) з ХЗЗ ГБС. Середній вік їх склав (39,6±2,7) роки. Діагноз верифікували на основі широкого спектра клінічних та лабораторно-інструментальних обстежень, серед яких провідними були полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) та імуноферментний аналіз (ІФА), а також біохімічні (білірубін, амінотрансферази,  $\alpha$ -амілаза, осадкові проби, білок, білкові фракції) та імунологічні аналізи крові. З допомогою останніх визначали показники клітинної та гуморальної ланок імунітету. Зокрема, циркулюючі антитиреоглобулінові антитіла, на яких зроблено акцент в даних дослідженнях, виявляли з допомогою реакції зв'язування комплексу (РЗК) з антигенами (Ag) ЩЗ. Подібні антитіла виявляли з Ag жовчного міхура (ЖМ), печінки і підшлункової

залози (ПЗ). Стан неспецифічної реактивності досліджували за комплексом методів вивчення показників комплексу і лізоциму в сироватці крові [7]. Традиційно послуговувались також езофагогастродуодено- та колоноскопією, ультразвуковим дослідженням (УЗД) органів черевної порожнини, ЩЗ, а про функціональний стан її судили за даними рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну ( $T_3$ ), тироксину ( $T_4$ ), титру антитіл до тиреоглобуліну, визначених за допомогою ІФА крові.

На основі проведених обстежень послідовно було виділено 5 груп хворих. Їх склали пацієнти, котрі відповідно страждали від ХНХ, жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ), хронічного гепатиту (ХГ) з негативними маркерами вірусних гепатитів (МВГ), без них та з позитивними МВГ В і С.

**Результати й обговорення.** В цьому руслі для нас було важливим виявити антитіла до антигенів слизової оболонки ЖМ, тканини печінки, ПЗ і ЩЗ. З цією метою послуговувались РЗК [7]. Рівень показників її в групі порівняння (45 здорових людей у віці від 18 до 65 років) до антигену зі слизової оболонки ЖМ в середньому складав (2,00±0,49) %, тканини печінки – (2,83±0,59) %, ПЗ – (2,73±0,58) %, ЩЗ – (3,13±0,55) %. Розмах коливань був у межах від 0 до 10 %.

РЗК з антигенами ЖМ, печінки, ПЗ і ЩЗ вивчали в зазначених груп хворих до лікування, а також після лікування через 6 місяців, 1 рік, 5 і 10 років. Межі коливання її перед початком лікування були від 10 до 50 %. При різниці в 10 % показники вважали як сумнівні, в 20 % – як позитивні, в 30 % і більше – як дуже позитивні.

У 77 % хворих РЗК антигенами ЖМ, печінки, ПЗ і ЩЗ випереджала маніфестацію захворювання на 1-3 місяці. Особливо це стосувалося поєднаних уражень, в дебюті яких фігурував ХНХ, до якого згодом долучалися гепатит, панкреатит, тиреоїдит. А при настанні ремісії саме клінічна симптоматика випереджала нормалізацію РЗК.

Впродовж 6 місяців після завершення лікування показники коливались від 2 до 30 %. Така ситуація з показниками РЗК зберігалася протягом 1 року. В наступних дослідженнях було встановлено поступове відновлення початкових високих рівнів РЗК. В 75 % хворих у фазі загострення патологічного процесу в ГБС виявлена дуже позитивна РЗК, позитивна – у 20 %, сумнівна – в 5 %.

Середні величини РЗК з антигенами ЖМ, тканини печінки та ПЗ на початку спостережень майже в 10 разів перевищували контрольні показники, що свідчило про високу ( $p < 0,001$ ) вірогідність цих змін.

В процесі досліджень виявлена певна залежність між тяжкістю патологічного процесу та рівнями протитканинних антитіл. Динамічний

аналіз РЗК в досліджуваних групах хворих встановив значний паралелізм між клінічними проявами хвороби і рівнями протитканинних антитіл. Майже в усіх пацієнтів після лікування щезали явища больового і диспепсичного синдромів, нормалізовувалась значна частина біохімічних аналізів крові. Поряд з цим клінічним покращенням спостерігалось значне зниження титрів антипечінкових, антипанкреатичних антитіл, антитіл до слизової оболонки ЖМ та ЩЗ. У хворих з тяжчим перебігом захворювання зміни показників РЗК в бік нормалізації в деяких випадках були дуже незначними або мали тенденцію до наростання.

Аналіз показників РЗК серед окремих груп показав виражену залежність автоантитілоутворення від супутнього фону ХЗЗ ГБС. Супутні чи асоційовані патологічні стани (панкреатит, гастродуоденіт, коліт, міокардит, нефрит та ін.) мають обтяжливий вплив на відхилення показників РЗК з антигенами печінки та ЖМ, як індикативними показниками перманентного ураження ГБС.

Патологія ЩЗ, що була виявлена здебільшого з іншими ураженнями в дебюті обстежених хворих, спочатку була розцінена як переважно ендемічна її гіперплазія на ґрунті хронічної йодної недостатності, також суттєво пов'язана не тільки з утворенням власних автоантитіл, але й антитіл до скомпрометованих тканин печінки, ПЗ та слизової оболонки ЖМ. Прикметно (табл. 1, 2), що частота неускладнених уражень ГБС залежить від певних нозологічних форм. Зокрема, вона найвища в групі хворих на ХНХ (27,97 %). Потім в порядку зниження йдуть пацієнти з негативними МВГ (27,03 %), а також ті, у яких вони не визначалися (14,93 %).

За наявності позитивних МВГ та ЖКХ так звані чисті форми уражень зустрічалися ще рідше і складалі відповідно (9,68 %) і (8,45 %).

У свою чергу, частота поєднаних уражень, в тому числі й з ендемічною гіперплазією ЩЗ, була найнижчою в пацієнтів, що страждали від ЖКХ (12,68 %). Далі розташувались групи хворих на ХНХ (17,20 %), ХГ з негативними МВГ (18,92 %), ХГ без МВГ (25,37 %), ХГ з позитивними МВГ (26,89 %).

За сумою всіх показників РЗК (з антигенами ЖМ, печінки, ПЗ і ЩЗ) до лікування найкращою ситуацією була у хворих з ЖКХ (69,36 %) (табл. 3). Потім в порядку погіршення показників йшли групи хворих на ХГ, у яких не було виявлено вірусів В і С (71,84 %), ХНХ (77,03 %), ХГ з позитивними МВГ (77,94 %) і ХГ без МВГ (79,79 %).

Комплексна терапія, призначена цим пацієнтам, за сумою показників мала найкращий вплив у групі хворих на ХНХ (25,00 %). Майже вдвічі, проти попередніх даних, знизилась сума показників РЗК у хворих на ЖКХ і склала 37,32 %.

Незначно від них відрізнялись показники при ХГ з негативними МВГ. У хворих, у яких МВГ не визначались, сума показників РЗК була дещо вищою (46,97 %). І, нарешті, найменш ефективним, в плані нормалізації показників РЗК (54,79 %), було лікування хворих на ХГ, у яких згодом завдяки активному спостереженню з використанням ПЛР та ІФА було встановлено вірусне походження захворювання.

Оперативне втручання з приводу хронічного калькульозного холециститу при ЖКХ є значно ефективнішим, ніж медикаментозне лікування, методом подолання поєднаних патологічних процесів, в тому числі й з боку ЩЗ. Так само, як і в попередній групі, в оперованих хворих на ЖКХ через 5 років після хірургічного втручання настають статистично вірогідні зрушення в бік прогресивного наростання показників РЗК з антигенами ЩЗ.

Серед хворих на ХГ найкраща динаміка від усіх видів лікування була за відсутності вірусів В і С, а в межах кожної групи хворих – при використанні імуномодуляторів другого покоління (тималін, тимоген). Найменшою була ефективність всіх видів терапії в хворих, у яких згодом були виявлені віруси гепатитів В і С, а також інші віруси (цитомегаловірус, герпес-віруси 1 і 2 типів, папілома-віруси).

За ефективністю нормалізуючого впливу на автоантитілоутворення до тканини ЩЗ в усіх групах хворих були кращими імуномодулятори другого покоління (тималін, тимоген), але, тим не менше, в останній групі хворих (з позитивними МВГ) нормалізація мала місце через рік після лікування тільки у випадку використання тимогену.

Це дало підстави використовувати показники РЗК не тільки для оцінки активності та тяжкості, а й для виявлення ознак клінічної та лабораторної поліморбідності при ХЗЗ ГБС та ефективності їх лікування.

З огляду на такий стан подій виникло запитання про необхідність вивчення механізмів розвитку таких клініко-імунологічних відхилень в контексті вірусологічних досліджень для етіологічної ідентифікації хронічних вірусних гепатитів та асоційованих з ними патологічних станів.

Таким чином, з допомогою ПЛР та ІФА хронічні гепатити В і С в наступні роки були діагностовані у 137 хворих, що входили до зазначених вище груп ХЗЗ ГБС. Ці ХВГ були переважно з мінімальним чи слабо вираженим ступенем активності, зумовленим реплікативним станом вірусів (за даними ПЛР та ІФА).

Для зручності ступінь активності та стадії ХВГ, визначені за чинною класифікацією (Лос-Анджелес, 1994), пронумерували римськими цифрами (табл.4).

Таблиця 1. Динаміка показників РЗК з антигенами печінки та жовчного міхура у хворих на хронічні запальні захворювання гепатобіліарної системи (1 – до і 2 – після лікування)

Група обстежених	n	%	РЗК з аг печінки, %		РЗК з аг жовчного міхура, %	
			1	2	1	2
1. Хронічний некалькульозний холецистит	93	100,00	20,50±1,28*	11,63±1,65*	24,35±2,90*	10,84±2,43*
– Без супутніх захворювань	26	27,97	19,24±2,24*	9,55±1,26*	20,12±1,24*	9,44±2,05*
– З поєднаними захворюваннями	51	54,84	19,89±2,13*	10,17±2,37*	24,91±2,30*	12,44±2,64*
– З гіперплазією щитоподібної залози	16	17,20	21,00±2,30*	12,25±3,66*	24,83±2,65*	10,18±3,18*
2. Жовчнокам'яна хвороба	71	100,00	18,07±1,38*	8,42±1,58*	21,84±2,10*	14,82±2,85*
– Без супутніх захворювань	6	8,45	15,30±3,10*	4,00±2,87	15,64±3,52*	6,24±2,01*
– З поєднаними захворюваннями	56	78,87	19,17±2,99*	9,52±3,00*	24,30±3,12*	15,22±3,05*
– З гіперплазією щитоподібної залози	9	12,68	22,75±3,08*	12,63±3,07*	28,12±3,06*	16,45±3,54*
3. Хронічний гепатит з негативними МВГ	37	100,00	18,93±3,39*	12,14±2,71*	22,32±2,47*	15,11±2,77*
– Без супутніх захворювань	10	27,03	15,67±2,80*	8,18±1,69*	16,00±3,50*	15,08±2,71*
– З поєднаними захворюваннями	20	54,05	19,62±3,04*	10,13±1,57*	19,64±2,34*	12,75±2,10*
– З гіперплазією щитоподібної залози	7	18,92	22,86±3,25*	15,07±3,20*	33,57±3,22*	16,45±5,20*
4. Хронічний гепатит без МВГ	67	100,00	26,17±1,79*	13,98±2,09*	23,35±2,90*	12,84±2,43*
– Без супутніх захворювань	10	14,93	22,27±2,14*	7,15±1,01*	21,53±2,93*	6,60±3,79
– З поєднаними захворюваннями	40	59,70	24,00±2,63*	11,67±3,11*	20,00±3,83*	7,92±3,10*
– З гіперплазією щитоподібної залози	17	25,37	24,35±3,17*	15,10±3,74*	24,05±4,75*	13,57±4,82*
5. Хронічний гепатит з позитивними МВГ	93	100,00	25,38±1,65*	14,00±1,97*	23,42±2,08*	14,77±2,75*
– Без супутніх захворювань	9	9,68	20,45±3,31*	12,31±3,25*	21,49±3,82*	12,32±3,21*
– З поєднаними захворюваннями	59	63,44	23,14±1,78*	15,38±2,01*	24,85±2,82*	14,33±2,95*
– З гіперплазією щитоподібної залози	25	26,89	25,87±2,66*	13,52±2,64*	24,75±2,97*	14,97±3,19*
Контроль	45	100,00	2,83±0,59	2,83±0,59	2,00±0,49	2,00±0,49

Примітка. \* – тут і далі вірогідність стосовно норми.

Таблиця 2. Динаміка показників РЗК з антигенами підшлункової та щитоподібної залоз у хворих на хронічні запальні захворювання гепатобіліарної системи (1 – до і 2 – після лікування)

Група обстежених	n	%	РЗК з аг підшлункової залози, %		РЗК з аг щитоподібної залози, %	
			1	2	1	2
1. Хронічний некалькульозний холецистит	93	100,00	19,97±2,05*	10,04±2,03*	12,21±1,08*	4,12±1,29
– Без супутніх захворювань	26	27,97	17,79±2,19*	9,09±1,85*	4,21±0,84	4,09±0,97
– З поєднаними захворюваннями	51	54,84	19,05±1,97*	11,48±1,85*	6,76±1,58*	3,81±1,24
– З гіперплазією щитоподібної залози	16	17,20	22,83±2,65*	9,50±3,20*	24,83±2,36*	7,80±1,10*
2. Жовчнокам'яна хвороба	71	100,00	16,20±2,73*	8,07±2,05*	13,25±1,42*	6,01±2,34
– Без супутніх захворювань	6	8,45	14,67±3,25*	6,15±2,09*	4,39±2,31	2,25±1,31
– З поєднаними захворюваннями	56	78,87	16,66±2,98*	8,30±1,07*	10,44±1,26*	3,34±2,00
– З гіперплазією щитоподібної залози	9	12,68	17,87±3,36*	9,07±2,18*	15,43±3,89*	9,09±3,01*
3. Хронічний гепатит з негативними МВГ	37	100,00	19,34±2,10*	6,92±1,75*	11,25±1,67*	5,62±1,42
– Без супутніх захворювань	10	27,03	14,67±2,35*	5,83±2,00*	4,07±2,36*	4,36±1,89
– З поєднаними захворюваннями	20	54,05	19,69±2,32*	9,21±1,97*	8,97±1,35*	7,93±1,36*
– З гіперплазією щитоподібної залози	7	18,92	19,91±3,51*	8,65±2,91*	12,14±2,71*	9,32±1,56*
4. Хронічний гепатит без МВГ	67	100,00	20,93±2,01*	14,14±1,81*	9,34±1,11*	6,01±2,34
– Без супутніх захворювань	10	14,93	16,33±2,56*	13,93±2,63*	7,78±1,76*	2,25±1,31
– З поєднаними захворюваннями	40	59,70	19,92±2,24*	12,14±2,14*	11,67±1,95*	3,34±2,00
– З гіперплазією щитоподібної залози	17	25,37	24,86±4,86*	15,00±2,93*	18,00±2,05*	9,09±3,01*
5. Хронічний гепатит з позитивними МВГ	93	100,00	18,17±2,73*	16,99±1,93*	10,97±1,35*	9,03±1,93*
– Без супутніх захворювань	9	9,68	14,67±3,25*	14,01±3,10*	9,21±3,33*	7,27±1,37*
– З поєднаними захворюваннями	59	63,44	16,66±2,98*	17,03±1,97*	12,43±2,01*	9,65±2,01*
– З гіперплазією щитоподібної залози	25	26,89	17,87±3,36*	17,11±2,17*	11,99±1,71*	8,99±1,97*
Контроль	45	100,00	2,73±0,58	2,73±0,58	3,13±0,55	3,13±0,55

Таблиця 3. Динаміка реакції зв'язування комплементу з антигенами щитоподібної залози (%) у різних груп хворих у процесі їх комплексного лікування за різними схемами

Діагноз	Лікування	До лікування	Через 6 міс.	Через 1 рік	Через 5 р.	Через 10 р.
ХНХ n=93	Традиційне	12,21±1,08*	7,93±0,83* <sup>^</sup>	10,00±1,08*	13,18±1,18*	19,00±1,77
	Нуклеїнат натрію	12,21±1,08*	4,10±0,69 <sup>^</sup>	5,45±0,72* <sup>^</sup>	9,00±1,39* <sup>^</sup>	12,63±1,14*
	Спленін	12,21±1,08*	4,71±0,80 <sup>^</sup>	5,36±0,85* <sup>^</sup>	7,00±1,13* <sup>^</sup>	9,56±1,65*
	Тималін	12,21±1,08*	4,62±0,85 <sup>^</sup>	5,92±0,92* <sup>^</sup>	5,00±1,03* <sup>^</sup>	9,32±1,38*
	Тимоген	12,21±1,08*	3,14±0,66 <sup>^</sup>	3,32±0,69 <sup>^</sup>	4,02±0,75 <sup>^</sup>	6,87±1,10* <sup>^</sup>
ЖКХ n=71	Медикаментозне	21,33±0,58*	5,26±0,71* <sup>^</sup>	4,25±0,80 <sup>^</sup>	7,50±0,89* <sup>^</sup>	12,11±1,30* <sup>^</sup>
	Оперативне	5,26±0,89	2,92±1,03 <sup>^</sup>	4,75±1,58	6,50±1,77*	7,11±2,06*
ХГ з негативними МВГ n=37	Традиційне	11,25±1,67*	3,54±1,12 <sup>^</sup>	10,00±1,18*	13,06±1,30*	19,00±2,48*
	Нуклеїнат натрію	11,25±1,67*	3,50±1,65 <sup>^</sup>	10,00±1,77*	13,43±2,25*	19,21±4,95*
	Спленін	11,25±1,67*	4,09±1,30 <sup>^</sup>	9,00±1,46*	7,58±1,77* <sup>^</sup>	16,21±2,20* <sup>^</sup>
	Тималін	11,25±1,67*	3,45±1,24 <sup>^</sup>	4,00±1,37 <sup>^</sup>	6,04±1,77* <sup>^</sup>	10,43±2,21
	Тимоген	11,25±1,67*	3,15±0,91 <sup>^</sup>	3,41±1,03 <sup>^</sup>	6,43±1,55* <sup>^</sup>	8,56±1,65*
ХГ без МВГ n=67	Традиційне	9,34±1,11*	4,54±1,16 <sup>^</sup>	8,54±1,44*	13,18±2,63*	19,00±3,32*
	Нуклеїнат натрію	9,34±1,11*	7,21±1,22*	8,06±1,44*	9,22±2,01*	9,13±3,22
	Спленін	9,34±1,11*	7,88±1,32*	7,22±1,30	15,00±2,20* <sup>^</sup>	7,89±2,06* <sup>^</sup>
	Тималін	9,34±1,11*	7,76±1,63*	7,12±1,85	9,00±1,95*	7,82±1,196*
	Тимоген	9,34±1,11*	4,78±1,40* <sup>^</sup>	5,13±1,55 <sup>^</sup>	9,11±1,78*	7,82±92* <sup>^</sup>
ХГ з позитивними МВГ n=93	Традиційне	10,97±1,35*	12,35±1,42*	12,32±2,91*	17,79±2,11*	18,99±2,81*
	Нуклеїнат натрію	10,97±1,35*	10,36±1,41*	12,19±2,01*	17,88±1,43*	18,94±2,07*
	Спленін	10,97±1,35*	7,35±1,42*	19,19±1,99*	17,72±1,34*	18,66±1,95*
	Тималін	10,97±1,35*	5,62±1,42	7,92±1,99*	7,69±1,34*	13,66±1,75*
	Тимоген	10,97±1,35*	5,92±1,99*	4,36±1,77	8,97±1,35*	12,89±1,27*
РЗК у здорових людей		3,13±0,55	3,13±0,55	3,13±0,55	3,13±0,55	3,13±0,55

Примітка. <sup>^</sup> – вірогідність після лікування.

Таблиця 4. Частота форм ХВГ залежно від ступеня активності і стадії

Діагноз	Ступінь активності				Стадія				Всього	
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	n	%
1. ХГВ	44	12	2	–	13	27	14	4	58	42
2. ХГС	31	10	1	–	12	25	5	–	42	31
3. ХГВС	24	12	1	–	11	14	11	1	37	27
Разом	99	34	4	–	36	66	30	5	137	
%	72	25	3	–	26	48	22	4	100	

Оскільки в 20 (14,60 %) на тлі синдрому хронічної втоми спостерігалась мерзлякуватість, то у 16 з них (6 чоловіків і 10 жінок) нам вдалося визначити тиреотропний гормон гіпофіза (ТТГ), трийодтиронін (Т<sub>3</sub>) і тироксин (Т<sub>4</sub>), а також антитіла до тиреоглобуліну. Серед цих обстежених ХГВ виявлено у 3 хворих, ХГС – у 6, ХГВС – у 7.

Середні значення ТТГ (8,09±1,40) нмоль/л з високим ступенем вірогідності (p<0,001) відрізнялись від контрольних показників (2,15±0,04) нмоль/л, межі коливання від 0,3 до 4,0 нмоль/л. Хоча в 3 пацієнтів рівні ТТГ не виходили за межі нормальних коливань, все одно в загальному це є свідченням того, що у таких хворих мав місце первинний гіпотиреоз. Нижчими від рівня норми (2,20±0,04) нмоль/л були середньостатистичні значення Т<sub>3</sub> (1,20±0,13) нмоль/л,

p<0,001. Межі коливань рівнів цього гормону у здорових людей складають 1,2-3,2 нмоль/л. Значним (p<0,001) був дефіцит у крові і другого тиреоїдного гормону – тироксину (Т<sub>4</sub>). Його показники складали (49,57±3,81) нмоль/л при нормі (103,10±1,29) нмоль/л. Межі коливань 60-160 нмоль/л. Майже вдвоє зростав титр антитіл до тиреоглобуліну (80,40±0,40) при нормі 0-55 Мо/мл.

Ретроспективний та теперішній аналіз скарг і анамнезу, в поєднанні з об'єктивними даними та результатами УЗД ЩЗ, давали підстави стверджувати, що на тлі маніфестації ХВГ у хворих розвивався також запальний процес у ЩЗ з наступним розвитком первинного гіпотиреозу. В наступні роки (за зазначених обставин) при повторних обстеженнях у ЩЗ визначали ущільнення її тканини.

Дотримання принципу про надання спокою хворому органу спонукало нас до виключення медикаментозних та інших чинників, спроможних змінити функціональну активність ЩЗ та жовчовиділення. Разом з тим, на тлі адекватного дієтичного харчування (стіл № 5), вивчали вплив комбінованої противірусної терапії з використанням нових вітчизняних противірусних препаратів з імуномодуляторним ефектом (протектазид, ербісол, амізон, лаферон на тлі гепатопротекторів – карсилу та тіотриазоліну) на динаміку клініко-імунологічних показників у хворих з гіпотиреозом, асоційованим з хронічними вірусними гепатитами В і С, і в цьому контексті обґрунтували їх етіологічну спільність та необхідність зазначених лікувальних заходів, що тривали від 1 до 2 років і більше.

Разом з покращенням загального самопочуття зникали й суб'єктивні ознаки гіпотиреозу: загальна слабкість, швидка втомлюваність, мерзлякуватість. В окремих випадках припинялось випадіння волосся. Нормалізувався, як правило, підвищений до того артеріальний тиск. Ці зміни корелювали з позитивною динамікою імунологічних показників та елімінацією з крові ДНК та, рідше, РНК зазначених вірусів. Значно повільніша динаміка була в оптимізації УЗД картини ЩЗ. Двом хворим довелося призначити замісну терапію (гормони ЩЗ).

Така комплексна противірусна терапія HBV-і HCV-інфекцій з широким спектром поліморбідності є порівняно успішною за умови тривалого (1-2 роки і більше) її застосування, що вимагає від хворих великих морально-психологічних зусиль та матеріальних затрат, а також наполегливості та професійної майстерності лікарів та інших медичних працівників.

Дослідження в цьому аспекті продовжуються, але, тим не менше, отримані результати дозволяють зробити такі **висновки**:

1. Реакція зв'язування комплекменту з антигенами жовчного міхура, печінки, підшлункової та щитоподібної залози є важливим діагностичним тестом в оцінці активності та ступеня тяжкості патологічного процесу, а також ефективності терапії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Внепеченочные проявления хронического гепатита С / Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, В.В. Серов и др. // Терапевтический архив. – 1998. – Т. 70, № 11. – С. 9-14.

2. Зміни імунологічних показників у хворих на хронічний холецистит з ендемічною гіперплазією щитоподібної залози / А.В. Єпішин, Б.Г. Бугай, Н.А. Хабарова та ін. // Клінічна патофізіологія, клініка, діагностика та лікування ендокринних захворювань: Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 60-річчю

2. Відхилення показників реакції зв'язування комплекменту в межах всього комплексу антигенів за наявності одної нозологічної форми свідчить, як мінімум, про субклінічний перебіг ще трьох патологічних станів, маніфестація яких неминуча в межах кількох місяців.

3. Реакція зв'язування комплекменту є переконливим лабораторним тестом поліморбідності хронічних запальних захворювань гепатобіліарної системи, вінцем яких є хронічні вірусні гепатити, передовсім В і С.

4. Поєднані захворювання, особливо за наявності ендемічної гіперплазії щитоподібної залози, погіршують клініко-лабораторні показники при хронічних запальних захворюваннях гепатобіліарної системи, особливо при вірусних її ураженнях.

5. Зростання показників реакції зв'язування комплекменту з антигенами жовчного міхура, печінки, підшлункової та щитоподібної залози є свідченням спільності механізмів ураження зазначених органів, однією з ланок яких є автоімунні реакції.

6. Застосування імуномодуляторів (першого, а тим більше другого покоління) в комплексній терапії хронічних запальних захворювань гепатобіліарної системи є ефективнішим за традиційну терапію в плані нормалізації клініко-імунологічних реакцій, найперше реакції зв'язування комплекменту, але на час, що детермінується в середньому всього одним роком.

7. Віруси гепатитів В і С, що є основними модераторами ураження не тільки гепатобіліарної системи, а й інших органів та систем, в поєднанні з ендемічною гіперплазією щитоподібної залози в умовах хронічної й одної недостатності зумовлюють розвиток запально-дистрофічного процесу в ній з наступним проявом первинного гіпотиреозу.

8. Комплексна тривала противірусна терапія (протектазид, лаферон, ербісол, амізон на тлі гепатопротекторів), що призводить до елімінації вірусів з крові хворих, справляє значний вплив на редукцію симптомів гіпотиреозу та нормалізацію лабораторних показників, в першу чергу імунологічних.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні маркерів вірусів, у тому числі й гепатитів В і С, в тканині щитоподібної залози.

Вінницького державного медичного університету ім. М.І. Пирогова (30 березня 1995 р.). – Вінниця, 1995. – С. 22-23.

3. Показники клітинного та гуморального імунітету у хворих з хронічними запальними захворюваннями біліарної системи в ендемічній по волу місцевості / Б.Г. Бугай, А.В. Єпішин, Н.А. Хабарова та ін. // Досягнення і перспективи клінічної та експериментальної медицини: Тези наукової конференції (7 червня 1995 р., м. Тернопіль). Ч. I. – Тернопіль, 1995. – С. 17-18.

4. Стан гепатобіліарної системи у хворих на дифузний токсичний зоб / А.В. Єпішин, М.М. Руда, Н.А. Хабарова та ін. // Актуальні питання реабілітації гастроентерологічних хворих: Матеріали симпозиуму (Чернівці, 17-18 квітня 1996 р.). – Чернівці, 1996. – С. 140.

5. Харченко Н.В., Порохницький В.Г., Топольницький В.С. Вірусні гепатити. – К.: Фенікс, 2002. – 296 с.

6. Яковлева В.Б. Вирусный гепатит С: особенности клинического течения, беременность, роды, новорожденные // Мистецтво лікування. – 2004. – № 8/014. – С.18-21.

7. Лабораторна діагностика імунних порушень в клініці: Методичні рекомендації / А.В. Єпішин, Б.Г. Бугай, Н.А. Хабарова та ін. – Тернопіль, 1995. – 20 с.

## **SOME CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHANGES AND FUNCTIONAL CONDITION OF THYROID GLAND IN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF HEPATOBILIARY SYSTEM IN THE CONTEXT OF HBV AND HCV-INFECTIONS**

©**В.Н. Бухай**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**SUMMARY.** On the background of long-term observation (10-15 years) of 283 patients with chronic inflammatory affections of hepatobiliary system it was established presence of clinical and pathogenetic connections in combined pathological conditions of the liver and thyroid gland. It was proved by efficiency of adequate treatment that the common etiological cause of these diseases are viruses of hepatitis B and C. The leading place in the treatment belongs to antiviral preparations.

**KEY WORDS:** Hepatobiliary system, hepatitis B and C, thyroid gland, inflammation, treatment.

УДК 616.831.7-005.1-005.4-036.11-08

## **НЕЙРОПРОТЕКТОРНА ТЕРАПІЯ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ У ЩУРІВ**

©**Г.О. Волохова, О.М. Стоянов**

*Одеський державний медичний університет*

**РЕЗЮМЕ.** Подані результати експериментальних досліджень, метою яких є з'ясування ефективності нейропротективної дії солкосерилу в умовах ішемічного інсульту, спричиненого двобічною перев'язкою загальних сонних артерій. Показано, що ішемічне ураження мозку в щурів супроводжується високою летальністю, вираженим неврологічним дефіцитом. Застосування солкосерилу при цьому спричиняє протиінсультну дію, що проявляється зменшенням летальності щурів, нормалізацією неврологічного статусу та моторної активності тварин. Результати даного експериментального дослідження дозволяють припустити доцільність клінічного тестування ефектів солкосерилу як складового компонента комплексної патогенетичної терапії ішемічного ураження мозку.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** інсульт, комплексна патогенетична терапія, солкосерил.

**Вступ.** Ішемічний інсульт (Іі) – найважливіша соціально-медична проблема [3, 9, 14, 17]. У світі щорічно більше 10 млн чоловік переносять Іі. У Росії і Україні захворюваність на інсульт складає 2,5-3 випадки на 1000 населення в рік, смертність – 1 випадок на 1000 населення [8, 20]. При цьому спостерігається “омолодження” інсульту і збільшення його поширеності серед осіб працездатного віку [3]. Серед всіх інсультів переважне число випадків – 70-85 % – складають Іі.

Смертність протягом перших 30 діб після Іі складає близько 30 % [9]. Інвалідизація хворих обумовлена в більшості випадків руховими порушеннями [8-10, 14, 16]. Зважаючи на трива-

лий термін втрати працездатності, часті випадки інвалідності пацієнтів і недостатньо ефективні методи лікування та відновлення відміченого контингенту пацієнтів, очевидною стає актуальність фундаментальних досліджень, направлених на підвищення ефективності лікування ішемічного ураження мозку.

З урахуванням цього при лікуванні і профілактиці інсульту широко застосовуються препарати з нейромодуляторними і нейротрофічними властивостями, що поліпшують вираженість пластичних процесів у нервовій тканині, прискорюють утворення нових асоціативних структурних зв'язків, нормалізують метаболічні процеси в пе-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

риферичній і центральній нервовій системі (ЦНС). А також препарати комбінованої дії (які підсилюють репаративні і регенераційні процеси, нормалізують метаболізм і мікроциркуляцію) [4, 11, 20]. Одним з фармакологічних препаратів, якому властиві описані ефекти, є препарат природного походження “Солкосерил” – депротейнізований гемодериват, отриманий з крові молодих телят.

**Мета дослідження** – вивчення нейропротекторних ефектів солкосерилу і його впливу на неврологічний статус в умовах експериментальної ішемії мозку.

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження проводилися в умовах хронічного експерименту на 76 статевозрілих білих щурах лінії Вістар масою від 180 до 220 г, яких містили в індивідуальних боксах з природною 12-годинною зміною світла і темноти, вологістю повітря 60 %, температурою 22 °С, з вільним доступом до води і їжі [2]. Ішемію мозку (ІМ) в експери-

менті відтворювали в умовах ефірного рауш-наркозу щурам шляхом двосторонньої перев’язки загальних сонних артерій [18, 19, 22, 25, 26]. Експерименти виконували в таких групах тварин: щурам першої групи з ІМ протягом подальших 14 днів внутрішньочеревно (в/чр) вводили 0,5 мл фізіологічного розчину NaCl (n=18). Тваринам другої і третьої груп (по 21 щура в кожній) з ІМ протягом подальших 14 днів в/чр вводили солкосерил (Valeant Pharmaceuticals Switzerland GmbH, Швейцарія) в дозах, відповідно, 40 мг/кг і 80 мг/кг. З урахуванням важливості початку лікування ІМ якомога раніше, перший раз солкосерил вводили через 60 хв з моменту індукції ІМ. Введення препарату здійснювали один раз на день, вранці, в інтервалі між 9.00 і 10.00. Виділяли також контрольну групу (n=8) і групу хибнооперованих (n=8) щурів, яким під ефірним рауш-наркозом розрізали шкіру, оголяли доступ до загальної сонної артерії і ушивали рану (рис. 1).

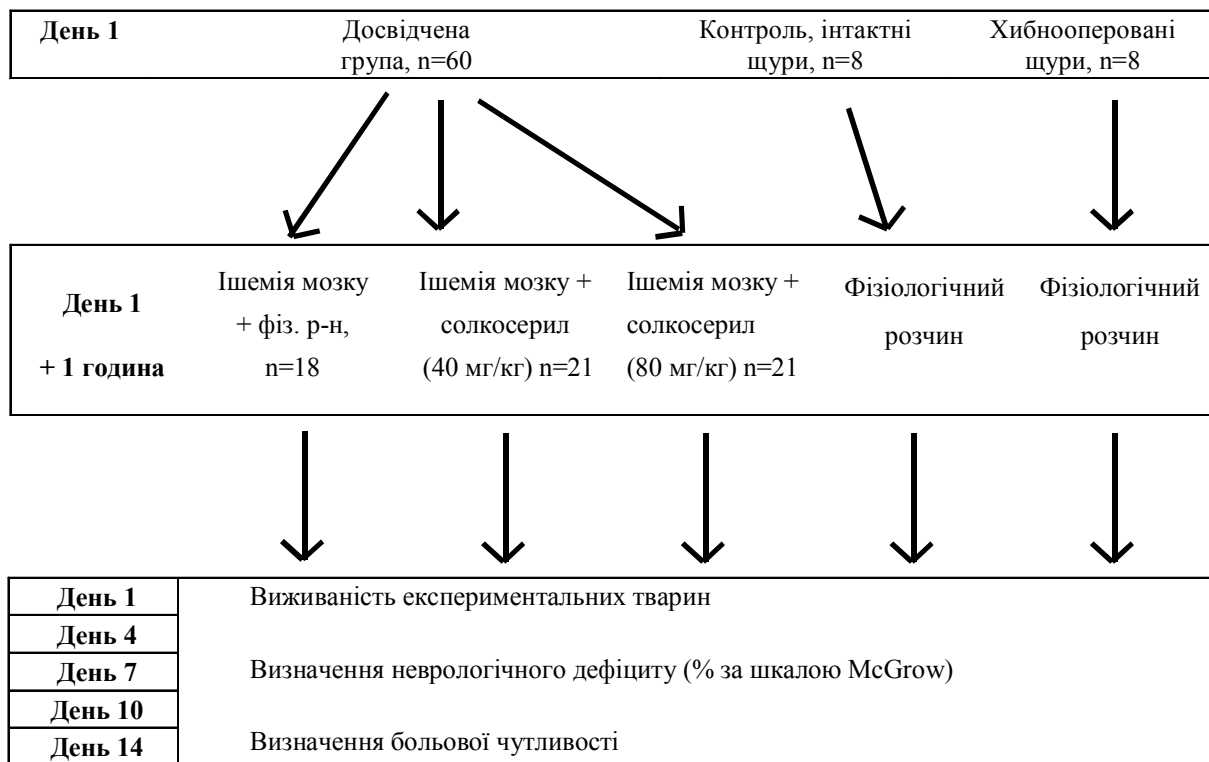


Рис. 1. Схема проведення експериментальних досліджень з вивчення нейропротекторних ефектів солкосерилу.

Через 2 години після двосторонньої перев’язки судин, а також через 4, 7, 10 і 14 днів з моменту ІМ тварин спостерігали на відкритому майданчику і визначали число щурів, що зберігають вертикальну позу, їх больову чутливість, тривалість утримування незручної пози на спині або на боці, а також летальність. Додатково досліджували неврологічний статус при підрахунку вираженості неврологічного дефіциту за шкалою

оцінки інсульту (stroke-index) McGrow в модифікації І.В. Ганнушкиної [7].

Больові реакції у тварин оцінювали кількісно за трьома балами в пробі із защипуванням кінчика хвоста корнцангом, використовуючи чотирибальну шкалу [24]. Для обробки отриманих даних використовували одноваріантний критерій ANOVA, що супроводжувався у разі відповідності критерію достовірності тестом Neuman-Keuls. При нерівно-

мірному розподілі ознак достовірність визначали за допомогою непараметричного тесту Крушквал-Валіса.  $P < 0,05$  вибирали критерієм достовірності.

**Результати й обговорення.** Через 1 годину після двосторонньої перев'язки загальної сонної артерії загинули 9 з 18 щурів з ІМ, лікування яким не проводилося (50 %; група № 1; рис. 2;  $P < 0,05$  в порівнянні з аналогічними контрольними спостереженнями). При цьому в групі щурів з ІМ, яким ввели солкосерил в дозі 40 мг/кг, загинули 8 з 21 щура (38 %, група № 2;  $P < 0,05$  в порівнянні з аналогічними контрольними спостереженнями). У групі щурів з ІМ, яким вводили солкосерил в дозі 80 мг/кг, (група № 3) загинув 1 щур – виживаність складала 90 % ( $P < 0,05$  в порівнянні з аналогічними спостереженнями у щурів з ІМ без лікування; рис. 2). При дослідженні в подальші тимчасові інтервали простежувалася аналогічна тенденція загибелі і виживаності тварин. Зокрема, через 7 днів з моменту відтворення ІМ

вижив 1 щур з 18 в тій групі, в якій лікування тварин не проводилося ( $P < 0,05$  в порівнянні з аналогічними контрольними спостереженнями). У групі з ІМ з введенням солкосерилу (40 мг/кг) вижили 2 щури з 21 ( $P < 0,05$  в порівнянні з аналогічними контрольними спостереженнями), а у разі введення солкосерилу в дозі 80 мг/кг виживаність складала 81 % ( $P < 0,01$  в порівнянні з аналогічними контрольними спостереженнями у щурів з ІМ без лікування; рис. 2). Через 10 і 14 днів після відтворення ІМ загинули всі щури в 1-й і 2-й групах, а в групі № 3 – 17 і 14 щурів з 21, відповідно (якісні відмінності ( $P < 0,01$ , критерій Крушквал-Валіса).

Протягом першої доби після двосторонньої перев'язки загальної сонної артерії у всіх 9 щурів спостерігалися неврологічні порушення (млявість, сповільненість рухів, слабкість кінцівок, зокрема різного ступеня вираженості парез і параліч кінцівок; табл. 1). У щурів 2-ї групи вказані вище неврологічні порушення були виражені аналогіч-

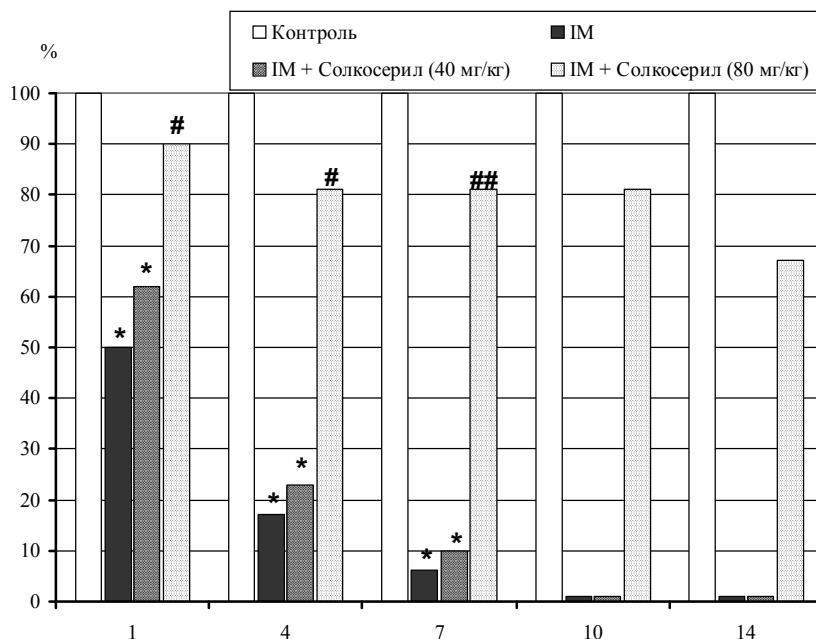


Рис. 2. Вплив солкосерилу на виживаність щурів після ІМ.

По осі ординат – кількість щурів в групах, %.

По осі абсцис – дні з моменту відтворення ІМ.

**Примітка.** \* –  $P < 0,01$  – достовірні відмінності досліджуваних показників у порівнянні з такими в контрольних спостереженнях; # –  $P < 0,05$ , ## –  $P < 0,01$  – достовірні відмінності досліджуваних показників у порівнянні з такими у щурів з ІМ без лікування і з ІМ після введення солкосерилу в дозі 40 мг/кг (статистичний критерій Крушквал-Валіса).

но. У щурів 3-ї групи сильні неврологічні порушення, що виявляються у вигляді манежних рухів по колу, парезів і паралічів кінцівок, були зареєстровані в 21 % і 11 % випадків, що мало значну відмінність в порівнянні з аналогічними показниками у щурів з ІМ без лікування ( $P < 0,05$ ; табл. 1). Через 4 і 7 днів після відтворення ІМ вираженість неврологічних порушень у щурів 1-ї і 2-ї груп була

ідентичною; у щурів 3-ї групи відмічені показники слабшали. Подібна динаміка аж до часткового відновлення моторної функції кінцівок була зареєстрована через 10 і 14 днів (табл. 1).

Схожа тенденція прослідкована нами у разі дослідження відповіді на нанесення больового роздратування тваринам досліджуваних груп (рис. 3). Протягом всього терміну спостереження



Таблиця 1. Вплив солкосерилу на вираженість неврологічного дефіциту у відсотках у щурів після ІМ за шкалою McGrow в модифікації І.В. Ганнушкиної

Групи тварин	Млявість, сповільнені рухи	Слабкість рухів	Манежні рухи	Парез 1-4 кінцівок	Параліч 1-4 кінцівок
<b>1 година після ІМ</b>					
Контроль, n=8	25	13	0	0	0
ІМ, n=9	100**	100**	56**	56*	33**
ІМ + солкосерил (40 мг/кг), n=13	85*	92**	54	46	28
ІМ + солкосерил (80 мг/кг), n=19	68*	37#	21#	11#	0#
<b>4 день після ІМ</b>					
Контроль, n=8	13	0	0	0	0
ІМ, n=3	100**	100**	67**	67**	33**
ІМ + солкосерил (40 мг/кг), n=5	100**	80**	60**	60**	0
ІМ + солкосерил (80 мг/кг), n=17	41#	29##	12##	0##	0#
<b>7 день після ІМ</b>					
Контроль, n=8	0	0	0	0	0
ІМ, n=1	100**	100**	0	0	100**
ІМ + солкосерил (40 мг/кг), n=2	100**	100**	50**	50**	50**
ІМ + солкосерил (80 мг/кг), n=17	29##	24##	12##	0	0##
<b>10 день після ІМ</b>					
Контроль, n=8	0	0	0	0	0
ІМ + солкосерил (80 мг/кг), n=17	24	12	6	0	0
<b>14 день після ІМ</b>					
Контроль, n=8	0	0	0	0	0
ІМ + солкосерил (80 мг/кг), n=14	14	14	7	0	0

Примітка. На 10 день після ІМ загинули всі щури 1-ї і 2-ї груп. \* –  $P < 0,05$ , \*\* –  $P < 0,01$  (статистичний критерій Крушквал-Валіс) – достовірні відмінності досліджуваних показників у порівнянні з такими в контрольних спостереженнях.

# –  $P < 0,05$ , ## –  $P < 0,01$  (статистичний критерій Крушквал-Валіс) – достовірні відмінності досліджуваних показників у порівнянні з такими у щурів з ІМ без лікування.

(14 днів) хибнооперовані тварини інтенсивно вокалізували при защипуванні кінчика хвоста корнцангом і локалізували джерело роздратування. Щури з ІМ через 1 годину не вокалізували в даних умовах і практично не здійснювали спроб уникнути дії больового стимулу.

Середня вираженість больової реакції у щурів 1-ї групи склала  $0,5 \pm 0,1$  бала ( $P < 0,05$ ), 2-ї групи –  $1,0 \pm 0,2$  бала ( $P < 0,05$ ) і 3-ї групи –  $1,5 \pm 0,2$  бала ( $P < 0,05$  в порівнянні з такими показниками у щурів з ІМ без лікування; рис. 3). Надалі вираженість у відповідь реакції щурів на нанесення больового роздратування не розрізнялася істотно в групах хибнооперованих тварин і таких з ІМ з введенням солкосерилу в дозі 80 мг/кг.

Проведені дослідження показали, що ІМ у щурів супроводжується високою летальністю, вираженим неврологічним дефіцитом і моторними порушеннями, які виявляються, перш за все, м'язовою слабкістю і нездатністю приймати природне положення. Подібні "випадання" функцій були зареєстровані і в дослідженнях інших ав-

торів, що підтверджує адекватність використаної нами моделі ІМ [10, 17].

Проведені дослідження показали протиінсультні ефекти солкосерилу, які були чітко виражені в попередженні високої летальності щурів, нормалізації неврологічного статусу і моторної активності тварин. Нейропротекторні властивості солкосерилу узгоджуються з його захисними ефектами в умовах травматичного пошкодження мозку [5, 6, 13]. При цьому слід відмітити, що в справжніх дослідженнях ефективною виявилася доза 80 мг/кг, тоді як в умовах експериментальної черепномозкової травми солкосерил був ефективний в меншій дозі. Препарат починав надавати захисні ефекти вже протягом першої доби з моменту відтворення ІМ.

Солкосерил нормалізував в основному неврологічний дефіцит і моторні функції, для реалізації яких достатньо активності серединних структур мозку і його підкіркових утворень. Логічним буде припустити наявність нормалізуючого ней-

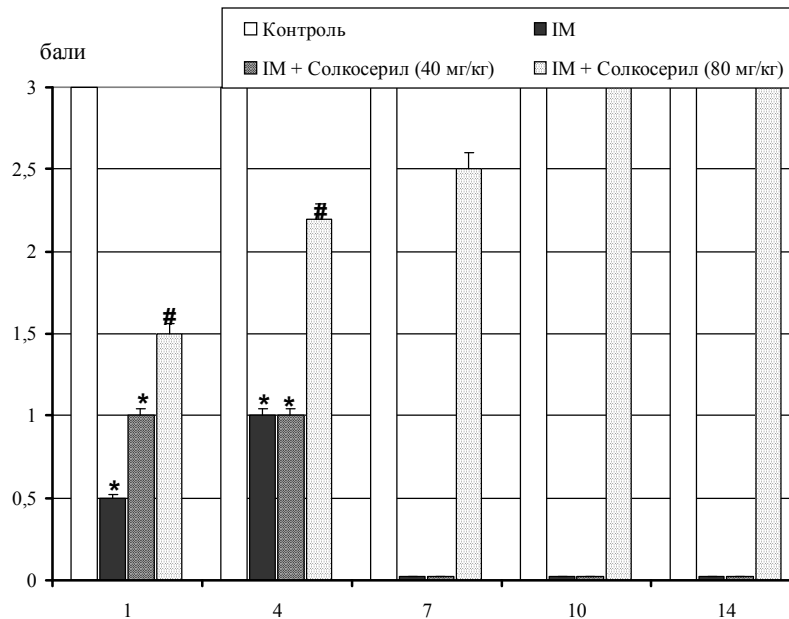


Рис. 3. Вплив солкосерилу на вираженість больової реакції у щурів після ІМ.

По осі ординат – вираженість реакції на больове роздратування, бали.

По осі абсцис – дні з моменту відтворення ІМ.

**Примітка.** \* –  $P < 0,01$  – достовірні відмінності досліджуваних показників у порівнянні з такими в контрольних спостереженнях; # –  $P < 0,05$ , – достовірні відмінності досліджуваних показників у порівнянні з такими у щурів з ІМ без лікування (статистичний критерій Крускал-Валіс).

ропротекторного впливу солкосерилу в умовах ІМ і на кору великих півкуль.

Цікавим є питання про механізми реалізації нейропротекторних ефектів солкосерилу. У цьому аспекті важливо нагадати, що для даного препарату показані його антиоксидантні ефекти, прискорення під його впливом репаративних і регенераційних процесів у пошкоджених тканинах шляхом стимуляції проліферації клітин і їх міграції безпосередньо в осередок ураження [1], а також полегшення утилізації кисню і стимуляція транспорту глюкози клітинами в умовах гіпоксії і виснаження метаболічних ресурсів [12, 15, 21, 23]. Враховуючи складний каскад патохімічних реакцій, що лежать в основі ішемічного пошкодження мозку, можливо припустити загальну нормалізуючу дію солкосерилу, яка може лежати в основі реалізації його нейропротекторних ефектів. Важливо, що нейропротекторні ефекти солкосерилу розвивалися у разі його раннього застосування – в наших умовах – протягом 60 хв після відтворення експериментальної ІМ.

За наслідками проведених досліджень з використанням моделі експериментальної ІМ можна припустити доцільність клінічного тестування ефектів солкосерилу як складового компонента комплексної патогенетичної терапії ішемічного пошкодження мозку.

**Висновки.** 1. Ішемічне пошкодження мозку у щурів супроводжується високою летальністю і вираженим неврологічним дефіцитом, які

виявляються м'язовою слабкістю і нездатністю приймати природне положення.

2. Застосування солкосерилу має протиінсультну дію, що виявляється попередженням летальності щурів, нормалізацією неврологічного статусу і моторної активності тварин.

3. Солкосерил починав справляти захисні ефекти вже протягом перших 60 хв з моменту відтворення ІМ. Ефективною дозою препарату є 80 мг/кг.

4. Результати експериментального дослідження ефективності солкосерилу в умовах ІМ у щурів дозволяють припустити доцільність клінічного тестування його ефектів як складовий компонент комплексної патогенетичної терапії ішемічного пошкодження мозку.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

Оскільки результати даного експериментального дослідження дозволяють припустити доцільність клінічного тестування ефектів солкосерилу як складового компонента комплексної патогенетичної терапії ішемічного пошкодження мозку, в даний час виконується експериментальна робота по дослідженню поєданого впливу нейропротекторних і вітамінних препаратів, а також вивчається ефективність комплексів в гострому і віддаленому періоді після ішемічного інсульту.

Логічним завершенням цього циклу робіт є дослідження морфологічних змін у мозку лікованих і нелікованих тварин, які перенесли ішемічний інсульт.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Циклоферон и солкосерил в лечении дуоденальных язв у крыс / [Бульион В.В., Хниченко Л.К., Сапронов Н.С. и др.] // Эксп. клин. фармакол. – 2001. – Т. 64, № 6. – С. 41-44.
2. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. – М.: Высшая школа, 1991. – 400 с.
3. Віничук С.М. Гострий ішемічний інсульт / С.М. Віничук, М.М. Прокопів. – К.: Наукова думка, 2006. – 286 с.
4. Комплексна нейропротекція в гострий період ішемічного інсульту / [Віничук С.М., Пустова О.А., Мохнач В.О. та ін.] // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 4. – С. 1-7.
5. Волохова Г.А. Влияние Солкосерила на вызванные черепно-мозговой травмой электрографические изменения и поведение крыс / Г.А. Волохова, А.Н. Стоянов // Межд. неврол. журн. – 2008. – № 2 (18). – С. 51-57.
6. Волохова Г.А. К вопросу об экспериментальной разработке комплексной патогенетической терапии травматического повреждения мозга / Г.А. Волохова, А.Н. Стоянов // Патология. – 2008. – Т. 5, № 2. – С. 126.
7. Ганнушкина И.В. Функциональная ангиоархитектоника головного мозга / И.В. Ганнушкина. – М., 1977. – 119 с.
8. Горбачева Ф.Е. Лечение церебрального инсульта / Ф.Е. Горбачева // Рос. мед. журнал. – 2006. – № 14. – С. 436-438.
9. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России / Е.И. Гусев // Журн. неврол. психиат. (Прил. "Инсульт"). – 2003. – № 9. – С. 3-7.
10. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
11. Гусев Е.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Атмосфера, 2002. – С. 3-7.
12. Карович-Билинска А. Оценка показателей окислительного стресса в течение лечения беременных женщин с внутриутробной задержкой роста / Карович-Билинска А., Сузин Дж., Сирожевски П. // Med. Sci. Monit. – 2002. – Vol. 8, N 3. – P. 211-216.
13. Солкосерил в интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы / [Марусанов В.Е., Мирошниченко А.Г., Николау С.А. и др.] // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. – 2000. – Т. 159, № 3. – С. 37-39.
14. Никифоров А.С. Клиническая неврология: учебник: в 3 томах. Т. II / Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. – М.: Медицина, 2002. – 792 с.
15. Руденко А.Ю. Солкосерил – новый препарат для патогенетического лечения пациентов с судорожными формами цереброваскулярной патологии / А.Ю. Руденко, Л.М. Башкирова // Лікарська справа. – 2003. – № 7. – С. 110-113.
16. Скворцова В.И. Проблема инсульта в Российской Федерации / Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. // Сердце. – 2005. – № 6. – С. 309-311.
17. Скворцова В.И. Первичная профилактика инсульта / [Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А.]. – М.: Медицина, 2006. – 352 с.
18. Слесарчук В.Ю. Нейропротекторні ефекти препаратів кверцетину при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті / В.Ю. Слесарчук, В.Й. Мамчур // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 4 (108). – С. 3-6.
19. Хугаева В.К. Нарушение мозгового кровотока при ишемии и его коррекция с помощью лей-энкефалина / В.К. Хугаева // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1991. – Т. 112, № 8. – С. 117-120.
20. Интенсивная терапия критических состояний, обусловленных мозговым инсультом / [Черний В.И., Калмыкова Т.Н., Черний Е.В. и др.] : Методические рекомендации. – Киев, 2006. – 57 с.
21. Akaike A. Pharmacological and physiological properties of serofendic acid, a novel neuroprotective substance isolated from fetal calf serum / A. Akaike, H. Katsuki, T. Kume // Life Sci. – 2003. – Vol. 74. – P. 263-269.
22. Capdeville C. Naloxone effect on the neurological deficit induced by forebrain ischemia in rats / C. Capdeville, D. Pruneau, M. Allix et al. // Life Sci. – 1986. – Vol. 38, N 5. – P. 437-442.
23. Christensen D. Combined systemic administration of the glycine/NMDA receptor antagonist, (+)-HA966 and morphine attenuates pain-related behaviour in a rat model of trigeminal neuropathic pain / D. Christensen, M. Gautron, G. Guilbaud, V. Kayser // Pain. – 1999. – Vol. 83. – P. 433-440.
24. Myslobodsky M. Convulsant specific architecture of postictal behavioral syndrome in the rat / M. Myslobodsky, O. Kofman, M. Mintz // Epilepsia. – 1981. – Vol. 27, N 4. – P. 559-568.
25. Nagafuji T. Neurochemical correlates of selective neuronal loss following cerebral ischemia – role of decreased Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity / T. Nagafuji, T. Koide, M. Takato // Brain Res. – 1992. – Vol. 571, N 2. – P. 265-271.
26. Shandra A.A. Effects of delta-sleep-inducing peptide in cerebral ischemia in rats / A.A. Shandra, L.S. Godlevskii, A.I. Brusentsov et al. // Neurosci. Behav. Physiol. – 1998. – Vol. 28, N 4. – P. 443-446.

## NEUROPROTECTIVE THERAPY OF ISCHEMIC STROKE FOR RATS

©G.A. Volokhova, A.N. Stoyanov

Odessa State Medical University

**SUMMARY.** Experimental investigation results are given dedicated to investigation of Solkoseryl neuroprotective efficacy in conditions of brain ischemia induced by bilateral carotid arteries occlusion. It was shown that brain ischemia in rats results in high lethality, expressed neurological deficit. Solkoseryl in this conditions revealed antistroke efficiency that followed by rats lethality decreasing, both neurological status and motor activity normalization. These experimental results allowed to conclude that it is reasonable to make the clinical testing of Solkoseryl efficacy in conditions of brain ischemic lesion.

**KEY WORDS:** stroke, complex pathogenetical therapy, solkoseryl.

## РЕЗУЛЬТАТИ КООРДИНАЦІЙНИХ ТЕСТІВ У ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ

©Я.Ю. Гомза

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**РЕЗЮМЕ.** На сьогодні вестибулярна дисфункція під час різної цереброваскулярної патології вивчена недостатньо. Мета та завдання дослідження: виявити порушення вестибулярної функції внутрішнього вуха у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію.

Було обстежено 40 хворих на дисциркуляторну енцефалопатію. Вестибулометрія включала такі координаційні тести, як: дослідження ходи по доріжці, флангової ходи; пишучий тест Fukuda; крокуючий тест Fukuda; пальце-пальцева проба; пальце-носова проба; кефалографія; електроністагмографія – дослідження спонтанного, позиційного ністагму.

Виявлені ознаки порушення функції внутрішнього вуха в обстежуваних хворих на дисциркуляторну енцефалопатію: систематизоване запаморочення у 55,0 % хворих; гармонійне відхилення під час ходи у 30,0 %; під час пальце-пальцевої проби у 15,0 % та під час пальце-носової проби у 7,5 %; 3 ступінь позиційного ністагму за Nylen – у 80,0 %.

Дані координаторних тестів при проведенні вестибулометричного обстеження свідчать про наявність порушення функції внутрішнього вуха у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** вестибулярна дисфункція, дисциркуляторна енцефалопатія.

**Вступ.** Не менше значення, ніж гострі порушення мозкового кровообігу, для клініки має повільно прогресуюче порушення мозкового кровообігу – дисциркуляторна енцефалопатія, що розвивається на тлі артеріальної гіпертонії, атеросклерозу тощо. Одним із механізмів розвитку її є диспропорція між потребою та забезпеченням тканин головного мозку повноцінним кровопостачанням, і яка може призводити до лакунарного інфаркту мозку. Розрізняють три стадії дисциркуляторної енцефалопатії, і вже перша характеризується наявністю запаморочення в числі її симптомів, яке є складовою тріади основних симптомів цієї стадії. Надалі вестибулярні симптоми наростають, і в другій стадії є виражені вестибулярні, координаційні, атактичні розлади, часто виникають вегетативно-судинні пароксизми, які досягають найбільшої вираженості в 3 стадії хвороби [1]. В кінцевому випадку все це призводить до вираженого зниження якості життя хворих [2, 3]. Вестибулярна дисфункція взагалі є одним з найбільш частих проявів різної цереброваскулярної патології, причому периферичне запаморочення виникає значно частіше, ніж центральне [4, 5]. Раннє філогенетичне формування вестибулярної системи зумовлює її підвищену чутливість до впливу зовнішніх і внутрішніх патогенетичних факторів [6, 7]. Проте на сьогодні характер порушень вестибулярної функції у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію з точки зору наявності порушень периферичного відділу вестибулярного аналізатора – розладів вестибулярної функції внутрішнього вуха – практично не вивчений, таких даних у літературі немає. Це потребує подальших

досліджень з метою удосконалення якості надання медичної допомоги цій категорії хворих.

**Мета дослідження** – виявити порушення вестибулярної функції внутрішнього вуха у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію.

**Матеріал і методи дослідження.** Було обстежено 40 хворих з дисциркуляторною енцефалопатією, які знаходились на плановому стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні та мали 2 стадію захворювання. Вік хворих був від 35 до 60 років. Середній вік обстежуваних склав  $50,0 \pm 1,0$  років. Серед них було 16 жінок (40,0 %) та 24 (60,0 %) чоловіки. Всі обстежувані хворі підлягали загальноклінічному та ендоскопічному обстеженню ЛОР-органів. До досліджуваної групи включались хворі, у яких не виявлено клінічно значимих патологічних змін ЛОР-органів. Вестибулометричне обстеження виконувалось в клініці кафедри оториноларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Дослідження вестибулярного апарату проводились згідно з методикою, запропонованою 1988 року В.Г. Базаровим [8], яка передбачає використання таких координаторних тестів, як: дослідження ходи по доріжці, флангової ходи; пишучий тест Fukuda в модифікації В.Г. Базарова; крокуючий тест Fukuda; пальце-пальцева проба; пальце-носова проба; кефалографія; електроністагмографія – дослідження спонтанного, позиційного ністагму.

При статистичній обробці отриманих результатів вірогідність різниці оцінювали за допомогою критерію Стьюдента. Різниця між показниками вважалась достовірною при  $p < 0,05$ .

Статистичну обробку проводили за допомогою програми електронних таблиць Microsoft Excel 2007 і пакета програм Statistica 5.0, 6.0.

**Результати й обговорення.** Відчуття запаморочення було у 34 (85,0 %) досліджуваних хворих на дисциркуляторну енцефалопатію. Систематизоване запаморочення може свідчити про ураження периферичного відділу вестибулярного аналізатора – 22 (55,0 %) скаржились на систематизоване запаморочення, відмічаючи відчуття обертання предметів навколо себе або відчуття обертання власного тіла в один певний бік. Скарги на несистематизоване запаморочення пред'являли 12 (30,0 %) хворих. Окрім того, у 7 (17,5 %) хворих були відмічені додаткові скарги на головний біль, та 1 хворий відмічав, що у нього була раптова втрата свідомості.

Скарги на порушення ходи пред'являв 31 обстежуваний (77,5 %). Скарги на наявність вегетативних розладів в анамнезі – нудоти, серцебиття, холодного поту, блювання – пред'являли 33 хворих (82,5 %). У 7 (17,5 %) хворих вираженість вегетативних реакцій (ВВР) відповідала 0 ступеню, у 10 (25,0 %) від загальної кількості обстежуваних ВВР відповідала 1 ступеню – вони скаржились на нудоту; у 22 хворих (55,0 %) – 2 ступеню, окрім нудоти були холодний піт, серцебиття; і у 1 (2,5 %) – 3 ступеню ВВР, тобто було блювання.

Ці розлади в обстежуваних відбувались переважно під час поїздки у транспорті або спонтанно. Транскраніальна доплерографія виявляла розлади мозкового кровотоку у вигляді стенозів мозкових артерій. Під час реоенцефалографії виявляли порушення венозного відтоку головного мозку. Результати спіральної комп'ютерної томографії відхилень від норми у цих хворих не демонстрували.

Результати координаторних проб хворих на дисциркуляторну енцефалопатію були наступні.

Під час дослідження ходи по доріжці з заплученими очима вперед і назад і флангової ходи порушення виявлялись у 32 (80,0 %) хворих на дисциркуляторну енцефалопатію. Гар-

монійне відхилення під час ходи, яке може свідчити про ураження периферичного відділу вестибулярного аналізатора, спостерігалось у 12 обстежуваних (30,0 %); дисгармонійне відхилення виявлене у 20 хворих (50,0 %); відхилення не виявлено у 8 обстежуваних (20,0 %). Результати дослідження ходи наведені в таблиці 1.

Дослідження крокуючого тесту Fockuda [8] виявило відхилення від норми у 40 обстежуваних, що складає 100 %. Зміщення тіла, більше за нормальне, в крокуючому тесті Fockuda спостерігалось у 37 хворих (92,5 %). Середнє значення патологічного зміщення складало 103,6±8,4 см. Кут ротації тіла, більший за норму, під час проведення цього тесту спостерігався у 37 хворих (92,5 %). Середнє значення патологічного кута ротації тіла складало 46,9±3,3°.

Порушення під час пальце-пальцевої проби виявлені у 30 обстежуваних, що складає 75,0 %. Гармонійне відхилення пальців рук, яке може свідчити про ураження периферичного відділу вестибулярного аналізатора, спостерігалось у 6 досліджуваних (15,0 %), середнє значення патологічного відхилення пальців при цьому складало 5,5±0,4 см. У 24 хворих (60,0 %) мало місце негармонійне відхилення. Середнє значення патологічного відхилення пальців в цьому тесті складало 5,8±0,6 см.

Порушення під час пальце-носової проби виявлені у 27 обстежуваних, що складає 67,5 %. Гармонійне відхилення пальців рук, яке може свідчити про ураження периферичного відділу вестибулярного аналізатора, спостерігалось у 3 досліджуваних (7,5 %), середнє значення патологічного відхилення пальців при цьому складало 2,0±0,0 см. У 24 хворих (60,0 %) мало місце негармонійне відхилення. Середнє значення патологічного відхилення пальців в цьому тесті складало 5,8±0,6 см.

Порушення під час пишучого тесту виявлені у 37 обстежуваних, що складає 92,5 %. Середнє значення патологічного відхилення стовпчика вертикального письма складало 26,8±1,1°.

Патологічні кефалограми зареєстровані у 28 (70,0 %) хворих на дисциркуляторну енцефало-

Таблиця 1. Результати дослідження ходи хворих на дисциркуляторну енцефалопатію

Показники	Хода по доріжці вперед і назад (n=40)		Флангова хода (n=40)	
	нормальна	патологічна	нормальна	патологічна
Абсолютна кількість обстежуваних, які мали відхилення під час ходи	19	21	25	15
Відносна кількість обстежуваних, які мали відхилення під час ходи, %	47,5	52,5	62,5	37,5
Середнє значення відхилення під час ходи та середня похибка середньої величини відхилення під час ходи M± m, см	1,8±0,5	62,9±7,8	5,2±0,8	190,0±26,6

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

патію, середнє значення індексу кефалографії склало  $4,7 \pm 0,2$ , що відповідає межі 2 ступеня вестибуло-соматичних реакцій (табл. 2).

Явний спонтанний ністагм, який визначався візуально, спостерігався у 24 обстежуваних (60,0 %). У 17 (42,5 %) він був дрібнорозмашистим (1 ступеня інтенсивності); і у 7 (17,5 %) – середньорозмашистим (2 ступеня інтенсивності).

Під час проведення електроністагмометрії спонтанний ністагм визначався у більшій кількості хворих – 38 хворих (95,0 %). Інтенсивність ністагму першого ступеня – дрібнорозмашистий ністагм –

визначалась у 29 хворих (72,5 %). Інтенсивність ністагму другого ступеня – середньорозмашистий ністагм – визначалась у 9 хворих (22,5 %).

Позиційний ністагм реєструвався також у 38 хворих (95,0 %). У 6 обстежуваних (15,0 %) був зареєстрований 1 ступінь позиційного ністагму за Nylen, що може свідчити за наявність центрального вестибулярного синдрому. У 32 обстежуваних (80,0 %) був зареєстрований 3 ступінь позиційного ністагму за Nylen [5], що може свідчити про наявність як центрального, так і периферичного вестибулярного синдрому.

Таблиця 2. Результати кефалографії хворих на дисциркуляторну енцефалопатію

Показники	Ступінь вестибуло-соматичних реакцій			
	0	1	2	3
Абсолютна та відносна кількість обстежуваних, які мали відхилення під час ходи	2 (5,0 %)	17 (40 %)	9 (22,5 %)	12 (30,0 %)
Середнє значення індексу кефалографії та середня похибка середньої величини відхилення під час ходи $M \pm m$	$1,5 \pm 0,0$	$3,3 \pm 0,1$	$4,5 \pm 0,1$	$6,7 \pm 0,1$

Вестибулярний апарат являє собою достатньо лабільну систему. Отже, порушення його функції вдалося зафіксувати не в усіх тестах. Це є нормальною ситуацією за проведення вестибулометрії. Найбільш інформативними виявилися крокуючий тест Fukuda, який продемонстрував наявність порушень вестибулярної функції у 100,0 % спостережень. Дослідження спонтанного та позиційного ністагму за допомогою електроністагмометрії виявилось також досить інформативним і зафіксувало наявність ністагму у 95,0 % випадків. В той же час у досліджуваній групі хворих на дисциркуляторну енцефалопатію порушення були виявлені у кожного хворого в тому чи іншому координаторному тесті, що складає 100,0 % спостережень.

Звертає на себе увагу наявність ознак порушень функції внутрішнього вуха в обстежуваних хворих на дисциркуляторну енцефалопатію. Це скарги на систематизоване запаморочення

у 22 (55,0 %) хворих; гармонійне відхилення під час ходи у 12 обстежуваних (30,0 %); гармонійне відхилення пальців рук під час пальце-пальцевої проби у 6 досліджуваних (15,0 %); гармонійне відхилення пальців рук під час пальце-носової проби у 3 досліджуваних (7,5 %); зареєстрований 3 ступінь позиційного ністагму за Nylen – у 32 обстежуваних (80,0 %), який може визначитися при периферичному вестибулярному синдромі.

**Висновок.** Дані координаторних тестів при проведенні вестибулометричного обстеження свідчать про наявність порушення функції внутрішнього вуха у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати означають, що подальші дослідження в даному напрямку є перспективними, і їх результати слід враховувати при призначенні лікування таким пацієнтам.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Віничук С.М. Судинні захворювання нервової системи. – Київ: Наукова думка, 1999. – 250 с.
2. Биоправление по стабิโลграмме в клинике нервных болезней / Л.А. Черникова, К.И. Устинова, М.Е. Иоффе и др. // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – № 3 (113). – С. 85-91.
3. Jaffe D.L., Brown D.A., Pierson-Carey C.D., Buckley E.L. Stepping over obstacles to improve walking in individuals with poststroke hemiplegia. J Rehabil Res Dev. – 2004; 41:283-92.
4. Лиленко С.В. Нистагмометрия в диагностике вертеброгенного головокружения: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. – С. Пб., 2000.

5. Troost B.D. Stroke 1980; 11: 413-415.

6. Аленикова О.А. Вестибулярная дисфункция при хронических формах недостаточности мозгового кровообращения и ее лечение с помощью интервальной термобарической гипоксии: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Минск, 2004. – 12 с.

7. Благовещенская Н.С. Клиническая отоневрология при поражениях головного мозга. – Москва: Медицина, 1976. – 272 с.

8. Базаров В.Г. Клиническая вестибулометрия. – Киев, 1988. – 197 с.

## **COORDINATION TRIALS RESULTS IN PATIENTS WITH DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY**

©Ya.Yu. Gomza

*National Medical University by O.O. Bohomolets*

**SUMMARY.** At present period character of vestibular function disturbances of cerebrovascular pathology is not sufficiently studied and systematized.

The aim of investigation was to reveal inner ear vestibular function disturbances in patients with dyscirculatory encephalopathy. Materials and methods of investigation: there were examined 40 patients with dyscirculatory encephalopathy, who undergone coordination trials of vestibulometry.

Results of investigation. During coordination trials there were revealed inner ear vestibular function disturbances symptoms in patients with dyscirculatory encephalopathy: vertigo in 55,0 %; well-balanced declension of walk in 30,0 %; well-balanced declension of pointed trials in 15,0 %; postural nystagmus of the 3-rd degree according to Nylen in 80,0 %. Conclusions. The peripheral vestibular disturbances determined by coordination trials show inner ear vestibular function disturbances in patients with dyscirculatory encephalopathy. That should be taken into account during administration of treatment to such patients.

**KEY WORDS:** vestibular dysfunction, dyscirculatory encephalopathy.

УДК 616.72-06: 616-008.9]-085.83

## **ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВКЛЮЧЕННЯМ ПРЕФОРМОВАНИХ ФІЗИЧНИХ ФАКТОРІВ І ЛІКУВАЛЬНОЇ ФІЗКУЛЬТУРИ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ, ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ І ІМУННИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ НА ФОНІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ**

©Л.Н. Єфременкова

*Одеський державний медичний університет*

**РЕЗЮМЕ.** Застосування кріомагнітотерапії та лікувальної фізкультури у комплексному лікуванні хворих на остеоартроз колінних суглобів на фоні метаболічного синдрому має знеболювальний ефект (сприяє достовірному зменшенню інтенсивності больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою), сприяє покращенню якості життя (зменшенню альгофункціонального індексу Лекена та індексу шкали EuroQol-5D), зменшенню інсулінорезистентності, вмісту запальних маркерів (ШОЕ, С-реактивного білка та циркулюючих імунних комплексів).

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** остеоартроз, якість життя, кріомагнітотерапія, лікувальна фізкультура, інсулінорезистентність, імунний статус.

**Вступ.** Актуальність проблеми остеоартрозу (ОА) обумовлена його значною поширеністю, яка до того ж збільшується з віком, тобто тенденція до постаріння населення, яка прогресує і є загальнолюдською, робить цю проблему ще більш актуальною [5]. Ураховуючи вищесказане, Європейська антиревматична ліга у своїх рекомендаціях щодо ОА колінних та кульшових суглобів ставить серед інших завдання розробки нових і вивчення ефективності існуючих медикаментозних та немедикаментозних засобів лікування ОА, їх впливу на больовий синдром та якість життя [9, 10].

Одним з факторів виникнення і прогресування ОА опорних суглобів є надмірна маса тіла, поширеність якої також зростає в масштабах всього людства, і особливо в країнах Європи та Північної Америки. За даними епідеміологічних

досліджень, надмірну масу тіла мають від 20 до 30 % дорослого населення. Поєднання надмірної маси тіла з характерним вісцеральним ожирінням є основною клінічною ознакою патологічного стану, що визначається як метаболічний синдром (МС)[2, 3, 7].

Патогенетичною основою МС є інсулінорезистентність, а клінічними проявами, поряд з вісцеральним ожирінням, є порушення толерантності до глюкози, артеріальна гіпертензія та дисліпідемія. Поєднання таких факторів призводить до значного збільшення серцево-судинного ризику і викликає необхідність, в разі неефективності модифікації способу життя як засобу корекції виявлених порушень, постійної патогенетично спрямованої медикаментозної терапії (антигіпертензивної, гіполіпідемічної, гіпогліке-

мізуючої або їх поєднання). Проведення такої терапії з досягненням цільових рівнів артеріального тиску, глікемії та ліпідів дозволяє знизити серцево-судинний ризик у таких пацієнтів до загальнопопуляційного [8].

Найфізіологічним способом боротьби з інсулінорезистентністю, що є основною патогенетичною ланкою МС, є систематичні аеробні фізичні навантаження на рівні 50-70 % максимального споживання кисню, що підвищують енергозатрати, чутливість тканин до інсуліну, сприяють зниженню надмірної ваги, підвищеного артеріального тиску та нормалізації ліпідного профілю [1]. Однак наявність у таких пацієнтів ОА опорних суглобів, з одного боку, зменшує можливість фізичних тренувань, а з іншого – вимагає прийому додатково знеболювальних або нестероїдних протизапальних засобів. Збільшення кількості медикаментів, що приймаються одночасно, у таких пацієнтів збільшує ризик їх непрогнозованої і не завжди сприятливої взаємодії.

Тому актуальним є пошук немедикаментозних засобів, що мають анальгезуючу, протизапальну дію, не мають негативного впливу на трофіку суглобового хряща. Такі якості мають кріотерапія та магнітотерапія, крім того, їх поєднаний вплив потенціює позитивні ефекти одне одного і практично не має протипоказань, що особливо важливо для хворих з МС. Знеболювальний, протизапальний і спазмолітичний ефекти кріомагнітотерапії дають можливість виконувати фізичні вправи, що особливо важливо для хворих з МС [6].

**Мета дослідження** – вивчення впливу включення кріомагнітотерапії та лікувальної фізкультури в комплексному лікуванні хворих на ОА на фоні МС на больовий синдром, якість життя, інсулінорезистентність та імунний статус.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 75 пацієнтів з ОА колінних суглобів на фоні МС, середній вік 60,  $1 \pm 0,46$  року, 49 жінок і 26 чоловіків. Всім пацієнтам проводили клініко-лабораторне дослідження, що включало антропометрію з обчисленням індексу маси тіла за формулою:  $IMT = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2(\text{м})^2$ , загальні аналізи крові (включаючи ШОЕ) і сечі, коагулограму, ліпідограму, визначення рівня глюкози натще загальноприйнятими методами. Проводилась рентгенографія колінних суглобів у 2-х проєкціях для верифікації діагнозу та уточнення рентгенологічної стадії ОА. Діагноз МС ставили на основі критеріїв Міжнародної діабетологічної федерації (2005 р.). Діагноз остеоартрозу ставили на основі критеріїв Л.І. Беневоленьської і співавт. [4]. Рентгенологічну стадію ОА визначали за допомогою критеріїв Kellgren J.H і Lawrence J.S. [4]. Оцінку больового синдрому при ОА проводили

за допомогою 10-бальної візуально-аналогової шкали (ВАШ) і альгофункціонального індексу Лекена. Якість життя оцінювали за допомогою шкали EuroQol-5D[4]. Вміст інсуліну та С-реактивного білка (С-РБ) визначали кількісно імуноферментним методом, вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – методом преципітації в поліетиленгліколі. Інсулінорезистентність визначали шляхом обчислення індексу НОМА. Контрольну групу за імунологічними показниками та показниками інсулінорезистентності склали 30 клінічно здорових донорів. Всім пацієнтам проводили лікування парацетамолом в дозі 2 г/добу. 45 пацієнтам додатково проводили курс кріомагнітотерапії (12-14 процедур) таким чином: на ділянку ураженого суглоба накладали заморожену при  $-12^{\circ} -15^{\circ}\text{C}$  фланелеву прокладку з наступною дією змінним магнітним полем від апарата “Полюс-1”, магнітна індукція 27-35 мТл, тривалість процедури 10-12 хв, щоденно [6]. З 45 пацієнтів, які одержували кріомагнітотерапію, 20 пацієнтів протягом 3-х місяців проводили фізичні тренування у вигляді ходьби протягом 35-40 хвилин 3-4 рази на тиждень з досягненням частоти серцевих скорочень на рівні 50-60 % максимального поглинання кисню за даними велоергометрії.

Пацієнти, яким проводилась лише медикаментозна терапія (30 чоловік), склали 1-шу групу, пацієнти, яким проводили лише кріомагнітотерапію (25 чоловік), склали 2-гу групу, пацієнти, які додатково до кріомагнітотерапії проводили фізичні тренування (20 чоловік), склали 3-тю групу. Пацієнти всіх груп були зіставні за статтю, віком та рентгенологічною стадією ОА.

**Результати й обговорення.** Зіставлення рівнів глюкози, інсуліну та індексу НОМА показало, що в групі хворих з ОА в порівнянні з контрольною достовірно вищий рівень інсуліну та індекс НОМА, що свідчить про наявність інсулінорезистентності у цих хворих.

Порівняння ШОЕ, вмісту С-РБ та ЦІК у хворих на ОА на фоні МС з контрольною групою показало, що у хворих на ОА ШОЕ, вміст С-РБ та ЦІК достовірно вищі, ніж в контрольній групі (на 64 %, 369 % та 113 % відповідно), що свідчить про наявність запального процесу та порушення елімінації ЦІК у цих хворих. Застосування парацетамолу в дозі 2 г/добу привело до зменшення інтенсивності больового синдрому та покращання якості життя. Однак на ШОЕ вміст С-РБ та ЦІК така терапія достовірного впливу не справила (табл. 1).

Додаткове включення кріомагнітотерапії привело не лише до достовірного зменшення інтенсивності больового синдрому (зменшення інтенсивності болю за ВАШ) та покращання якості життя (зменшення індексу Лекена, індексу EuroQol-5D),



Таблиця 1. Вплив включення кріомагнітотерапії та фізичних тренувань на якість життя та деякі запальні показники у хворих на остеоартроз на фоні метаболічного синдрому

Показник	1 група до лікування (n=30)	1 група після лікування (n=30)	2 група до лікування (n=25)	2 група після лікування (n=25)	3 група до лікування (n=25)	3 група після лікування (n=25)
Біль за ВАШ	5,9 ± 0,20	4,2 ± 0,10 *	5,7 ± 0,20	4,0 ± 0,20*	5,8 ± 0,10	4,1 ± 0,1*
Альгофункціональний індекс Лекена	5,9 ± 0,30	3,5 ± 0,33*	5,8 ± 0,31	3,0 ± 0,32*	5,9 ± 0,2	3,1 ± 0,29*
Оцінка якості життя за шкалою EuroQol-5D						
1. Ходьба	0,9 ± 0,06	0,8 ± 0,06	1,0 ± 0,06	0,5 ± 0,04*	1,0 ± 0,06	0,4 ± 0,04*
2. Самообслуговування	1,0 ± 0,05	1,0 ± 0,06	1,1 ± 0,05	0,9 ± 0,05*	1,1 ± 0,05	0,8 ± 0,04*
3. Повсякденна активність	1,1 ± 0,06	1,0 ± 0,05*	1,1 ± 0,05	0,8 ± 0,04*	1,1 ± 0,05	0,8 ± 0,04*
4. Біль /дискомфорт	1,3 ± 0,06	0,9 ± 0,05*	1,4 ± 0,05	0,9 ± 0,05*	1,4 ± 0,05	0,8 ± 0,05*
5. Неспокій/ депресія	1,0 ± 0,05	1,0 ± 0,05	1,0 ± 0,05	0,8 ± 0,05*	1,0 ± 0,05	0,7 ± 0,05*
Індекс EuroQol-5D	5,3 ± 0,19	4,7 ± 0,21*	5,6 ± 0,20	3,9 ± 0,22*	5,5 ± 0,2	3,8 ± 0,21*
ШОЕ, мм/год	7,1 ± 0,3	6,8 ± 0,2	7,3 ± 0,3	5,0 ± 0,1*	7,3 ± 0,3	4,9 ± 0,2*
С-РБ, мг/л	9,2 ± 0,4	8,5 ± 0,3	9,5 ± 0,5	4,9 ± 0,2*	9,3 ± 0,3	4,8 ± 0,4*
ЦІК, у.о.	162,3 ± 4,1	153,1 ± 3,7	165,1 ± 3,9	124,2 ± 4,1*	168,5 ± 3,9	121,3 ± 3,0*
Інсулін, мкОд/мл	25,3 ± 1,2	23,9 ± 1,3	24,9 ± 1,5	24,1 ± 1,8	25,1 ± 1,3	16,1 ± 1,1*
Індекс НОМА	4,2 ± 0,3	4,1 ± 0,3	4,3 ± 0,2	4,4 ± 0,2	4,2 ± 0,3	3,1 ± 0,2*

Примітка. \* – достовірність відмінності між показниками до і після лікування ( p < 0,05).

але й до зниження підвищеного ШОЕ, вмісту С-РБ та ЦІК, що свідчить про зменшення інтенсивності запального процесу в уражених суглобах. Застосування кріомагнітотерапії у хворих на ОА привело не лише до активізації повсякденної активності, а й до зменшення неспокою/депресії, що може бути пояснено стимуляцією локальною холодовою дією синтезу енкефалінів та ендорфінів [6].

Кріомагнітотерапія у хворих на ОА колінних суглобів справляє не лише знеболювальний, спазмолітичний вплив, а й протизапальний, покращує якість життя і дає можливість активізувати рухову активність і досягнути необхідних енерговитрат, що особливо важливо в модифікації способу життя і за рахунок цього боротьби з інсулінорезистентністю у хворих з МС. Однак на рівень інсуліну та індекс НОМА курс кріомагнітотерапії достовірного впливу не справив. Вивчення якості життя, рівня інсуліну та гострофазових запальних показників у 3-й групі показало, що застосування кріомагнітотерапії в поєднанні з фізичними тренуваннями не лише сприяє зниженню рівня гострофазових запальних показників, а й достовірно знижує інсулінорезистентність.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Белая Ж.Е., Смирнова О.М., Дедов И.И. Роль физических нагрузок в норме и при сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т.51, N2. – С.28-36.
2. Бессен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика, лечение. – М.: БИНОМ; 2004. – 224с.
3. Бутрова С.А., Дзгоева Ф. Х. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома// Ожирение и метаболизм. – 2004. – №1. – С.10-16.

**Висновки.** Таким чином, у хворих на ОА колінних суглобів на фоні МС включення в комплексне лікування кріомагнітотерапії приводить до достовірного зменшення інтенсивності больового синдрому, покращання якості життя та зменшення підвищеного вмісту гострофазових запальних маркерів.

Поєднання кріомагнітотерапії з аеробними фізичними навантаженнями на рівні 50–60 % максимального поглинання кисню у хворих на ОА на фоні МС дає можливість не лише зменшити інтенсивність больового синдрому, підвищити фізичну працездатність і покращити якість життя, а й зменшити інсулінорезистентність. Все вищесказане дозволяє зменшити кількість медикаментозних препаратів і додатково сприяє зменшенню серцево-судинного ризику у таких хворих.

**Перспективами подальших досліджень** є вивчення віддалених результатів застосування використаного лікувального комплексу, вивчення характеру та інтенсивності фізичних тренувань, що справляють позитивний вплив на якість життя у хворих на ОА на фоні МС.

4. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практическое руководство. – К.: Морион, 2003. – 448с.
5. Насонова .В.А., Халтаев Н.Г. Международное десятилетие болезней костей и суставов (The bone and joint decade 2000-2010)- многодисциплинарная акция.// Терапевтический архив. – 2001. – №5. – С.5-7.
6. Пшетаковский И.Л. Артросы: клиника, диагностика, лечение и реабилитация. – Одесса: Астропринт, 2004. – 288с.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

7. Трунов А.Н., Славянская Т.А., и др. Значение иммунобиохимических показателей в сыворотке крови и синовиальной жидкости при остеоартрозе. // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т.3, N3. – С.434-436.

8. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика, 2004. – 168с.

9. EULAR Recommendation: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trial (ESCISIT)/

Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. // Ann. Reum. Dis. – 2003. – Vol.62. – P.1145-1155.

10. EULAR evidence based recommendation for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trial (ESCISIT)/ W.Zang, M. Doherty, N. Arden et. al. // Ann. Reum. Dis. – 2005. – Vol.64. – P.669-681.

## **INFLUENCE OF COMPLEX TREATMENT INCLUDING PREFORMED PHYSICAL FACTORS AND CURATIVE PHYSICAL TRAINING ON QUALITY OF LIFE, INSULIN-RESISTENCE AND IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AGAINST A BACKGROUND OF METABOLIC SYNDROME**

©L.N. Yefremenkova

*Odessa State Medical University*

SUMMARY. Application of cryomagnetotherapy in complex treatment of patients with osteoarthritis of the knee joints against a background of metabolic syndrome has an anesthetizing effect (promotes reliable reduction of intensity of the painful syndrome by a visually-analogue scale and scale EuroQol-5D), promotes improvement of quality of life (reduction in amount of the inflammatory markers (ESR, C-reactive protein and circulating immune complexes).

KEY WORDS: osteoarthritis, quality of life, cryomagnetotherapy, curative physical training, insulin-resistance, immune status.

УДК 618.177: 615.835.3

## **ВИКОРИСТАННЯ ОКСИДУ АЗОТУ ДЛЯ СТИМУЛЯЦІЇ ОВУЛЯЦІЇ Й НОРМАЛІЗАЦІЇ СТРУКТУРИ ЕНДОМЕТРІЯ ПРИ ТЕРАПІЇ ЕНДОКРИННОЇ БЕЗПЛІДНОСТІ**

©І.В. Загребельна, І.Ю. Кузьміна

*Харківський національний медичний університет*

РЕЗЮМЕ. Для лікування ендокринної безплідності застосований оксид азоту. Показано, що піхвові зрошення оксидом азоту стимулюють ріст овуляторного фолікула, нормалізують структуру ендометрія, що сприяє підвищенню фертильності у жінок.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ендокринна безплідність, оксид азоту, стимуляція овуляції, структура ендометрія.

**Вступ.** Ендокринна безплідність – гетерогенна група патологічних станів, що характеризуються порушенням циклічних процесів у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі й супроводжується порушеннями функції яєчників, розвитком неповноцінного ендометрія, що утрудняє процес імплантації [1].

Основним методом лікування жіночої безплідності ендокринного генезу є гормонотерапія [2]. Залежно від форми ендокринної патології розрізняють такі індуктори овуляції: непрямі стимулятори протиестрогенної дії (кломіфенцитрат), прямі – людські менопаузальні гонадотропіни, а також гонадоліберини [3]. Використовувані індуктори овуляції, незважаючи на їх

високий лікувальний ефект, мають ряд істотних недоліків [4], у зв'язку із чим пошук нових методів лікування, що основані на стимуляції вироблення гормонів власними ендокринними залозами та приводять до стійкої нормалізації їхньої функції, є актуальним.

Оксид азоту (NO) відомий у медичній практиці завдяки своєму широкому спектру біологічної дії. NO синтезується ферментативним шляхом в організмі тварин і людини, виконуючи функції одного з універсальних регуляторів метаболізму [5]. Терапевтичний ефект NO при лікуванні гормональних порушень, у тому числі й ендокринній безплідності, оснований на тому, що гіпофіз одержує від гіпоталамуса широко роз-

галужену NO-ергічну іннервацію і модулює секрецію основних гіпофізарних гормонів, що впливають на яєчники й забезпечують ріст і розвиток фолікулів [6]. Використання NO супроводжується посиленням активності ферментів вуглеводного обміну, насамперед глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, що забезпечує звільнення кисню від зв'язків з гемоглобіном, АТФ енергією, а також нагромадженням нікотинаміду-динуклеатид-фосфату (НАДФН<sub>2</sub>), що є донором протонів для відновлення активності антиоксидантів [7].

**Мета дослідження** – обґрунтування й розробка нового комплексного методу терапії ендокринної безплідності із застосуванням NO у пацієнок з недостатністю лютеїнової фази і ановуляцією.

**Матеріал і методи дослідження.** Проведено обстеження 120 жінок, з яких 90 страждали від ендокринної безплідності й 30 були практично здоровими та потенційно фертильними. Причиною безплідності в обстежених пацієнок були ановуляторний менструальний цикл і недостатність лютеїнової фази (НЛФ), підтвержені ультразвуковими дослідженнями, динамікою зміни концентрації гормонів у сироватці крові в різні фази менструального циклу та даними тестів функціональної діагностики (ТФД).

Усі пацієнтки були розділені на 2 клінічні групи, з яких 1 – контрольна, котру склали 30 потенційно фертильних пацієнок, що мали двофазний менструальний цикл, і 2 – основна. В основну групу ввійшли 90 жінок з ендокринною формою безплідності, обумовленої ановуляціями та НЛФ. Основна група була розділена на 3 підгрупи, які розрізнялися між собою залежно від методу індукції овуляції: 2а підгрупа – 30 жінок з ендокринною безплідністю, індукція овуляції яким проводилася за допомогою кломіфенцитрату (КЦ); 2б підгрупа – 30 жінок з ендокринною безплідністю, індукція овуляції яким проводилася за допомогою NO; 2в підгрупа – 30 жінок з ендокринною безплідністю, стимуляція овуляції яким була проведена сполученням КЦ і NO.

Зміни в розмірах яєчників і структурі ендометрія в різні фази менструального циклу у пацієнок з ендокринною формою безплідності проводилися за допомогою трансабдомінальної ехографії в різні фази менструального циклу, за допомогою апарата фірми Medison 128 BW за стандартною методикою. Індукцію овуляції КЦ проводили з 5-го по 9-й день менструального циклу по 50 мг 2 рази на добу.

Індукцію овуляції NO проводили за допомогою апарата "ПЛАЗОН", що генерує з атмосферного повітря екзогенний газоподібний NO. Зрошення піхви газоподібним NO проводилися на

5, 7, 9 і 11 день циклу, за допомогою спеціального піхвового наконечника, який був стикований з апаратом "ПЛАЗОН". Наконечник вводився в піхву перпендикулярно поверхні заднього склепіння на 10 хвилин.

**Результати й обговорення.** У циклі стимуляції овуляції КЦ (2а підгрупа) домінуючий фолікул досягав 22,0±0,4 мм, що вірогідно не відрізнялося від показників 1-ї (21,2±0,6 мм) групи й було вірогідно (P<0,05) більше в порівнянні з 2-ю (13,9±0,2 мм) групою до лікування. В 14 (46,6 %) пацієнок 2а підгрупи на 14-17 день циклу були УЗ-ознаки овуляції, що відбулася, і це було вірогідно (P<0,05) більше в порівнянні з даними 2-ї (20,0 %), але вірогідно (P<0,05) менше в порівнянні даними 1-ї (100,0 %) групи.

На тлі терапії NO (2б підгрупа) діаметр преовуляторного домінуючого фолікула склав 19,4±0,3 мм, що було вірогідно (P<0,05) менше в порівнянні з 1-ю (21,2±0,6 мм) групою, однак вірогідно (P<0,05) більше в порівнянні з 2-ю (13,9±0,2 мм) групою (до лікування). У 3 (10,0 %) пацієнок 2б підгрупи на 14-17 день циклу констатовані УЗ - ознаки овуляції, що відбулася.

Найбільший відсоток настання овуляції в групах стимуляції овуляції спостерігався в 2в підгрупі на тлі стимуляції КЦ у комплексі з оксидом азоту – 15 (53,2 %) пацієнок, що було вірогідно (P<0,05) більше в порівнянні з 2б підгрупою (23,3 %) і вірогідно не відрізнялося в порівнянні з 2а підгрупою (46,6 %). Домінуючий преовуляторний фолікул в 2в підгрупі досягав 23,0±0,2 мм і був вірогідно (P<0,05) більше в порівнянні з 1-ю (21,2±0,6 мм), 2-ю (13,9±0,2 мм) групами й 2б (19,4±0,3 мм) підгрупою, однак, вірогідно не відрізнявся в порівнянні з 2а (22,0±0,4 мм) підгрупою.

Таким чином, на підставі наших досліджень, можна зробити висновок, що найбільш результативним способом стимуляції овуляції є метод сполученого застосування КЦ і NO.

Настання вагітності при стимуляції овуляції залежить і від стану ендометрія. У контрольній групі при УЗД у початкової стадії проліферації ендометрій мав лінійний вигляд товщиною 3,1±0,45 мм. У періовуляторному періоді в 1 групі ендометрій досягав 10,5±0,85 мм товщини, мав вигляд 3-лінійного М-ехо; до стадії середньої секреції ендометрій набував вигляду в 96,7 % випадків однорідного ехо-позитивного М-ехо 12,0±0,23 мм товщиною.

У групі пацієнок з ендокринною безплідністю до лікування ( 2 група) і в циклі стимуляції овуляції КЦ (2а підгрупа) товщина ендометрія вірогідно (P<0,05) була менше в періовуляторному періоді (5,5±0,42 і 6,4±0,54 мм (відповідно)

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики і в стадії середньої секреції ( $7,0 \pm 0,5$  і  $7,2 \pm 0,62$  мм (відповідно) зі збереженням 3-лінійного М-ехо в 90,0 % і 93,3 % відповідно. В 2а підгрупі відставання приросту товщини ендометрія до середини стадії секреції може свідчити про негативний вплив КЦ на стан ендометрія.

В 2б і 2в підгрупах на тлі застосування NO товщина ендометрія в перiovуляторному періоді ( $9,25 \pm 0,72$  і  $9,0 \pm 0,4$  мм відповідно) вірогідно не відрізнялася, але була вірогідно ( $P < 0,05$ ) більше в порівнянні з 2 групою ( $5,5 \pm 0,42$  мм) і 2а підгрупою ( $6,4 \pm 0,54$  мм), а також не мала достовірних відмінностей у порівнянні з 1 контрольною ( $10,5 \pm 0,85$  мм) групою. До середини стадії секреції товщина ендометрія в 2б ( $10,0 \pm 0,16$  мм) і 2в ( $10,5 \pm 0,32$  мм) підгрупах вірогідно не відрізнялася, однак, була вірогідно ( $P < 0,05$ ) менше в порівнянні з 1 (контрольною) групою ( $12,0 \pm 0,23$  мм) і вірогідно ( $P < 0,05$ ) більше в порівнянні з 2 групою ( $7,0 \pm 0,5$  мм) і 2а ( $7,2 \pm 0,62$  мм) підгрупою. Застосування NO сприяло трансформації 3-лінійного М-ехо ендометрія в стадії середньої секреції в М-ехо однорідне, ехо-по-

зитивне – в  $13,4 \pm 3,2$  % випадків у 2б і в  $26,7 \pm 1,7$  % випадків – у 2в підгрупі.

Таким чином, запропонований комплексний метод лікування КЦ і NO в більшому відсотку випадків ( $P < 0,05$ ) сприяє секреторним перетворенням ендометрія ( $26,7 \pm 1,7$  %), за даними УЗД, ніж ізольоване використання NO ( $13,4 \pm 3,2$  %).

**Висновки.** Найбільший відсоток настання овуляції спостерігається при комбінованому лікуванні NO й КЦ ( $53,2$  %) у порівнянні з ізольованим застосуванням КЦ ( $46,6$  %) і терапією NO ( $23,3$  %). При стимуляції овуляції КЦ відзначається відставання приросту товщини ендометрія до середини стадії секреції. Стимуляція овуляції КЦ у комплексі з NO, а також при ізольованому застосуванні NO, нормалізує товщину ендометрія в перiovуляторному періоді до рівня здорових жінок, що сприяє підвищенню відсотка настання вагітності.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується подальше удосконалення методики застосування оксиду азоту у гінекологічній практиці та дослідження терапевтичної дії NO для лікування ендокринного жіночого безпліддя.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Іванюта Л.І. Репродуктивне здоров'я і неплідність // Мистецтво лікування. – 2004. – № 4. – С. 26-29.
2. Грищенко В.І., Кислиця В.В. Діагностика і лікування неплідності у шлюбі // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 1991. – № 4. – С. 53-55.
3. Дубоссарская З.М. Эндокринное бесплодие у женщин: патофизиологические механизмы и подходы к лечению // Лікування та діагностика. – 2002. – № 1. – С. 39-45.
4. Грищенко В.І., Парашук Ю.С., Лупояд В.С. Комплексная диагностика овуляции // Акуш. и гин. – 1988. – № 3. – С. 64-65.
5. Дубініна В.Г., Рибін А.І. Біологічна роль оксиду азоту в ендометрії жінок репродуктивного віку // Одеський медичний журнал. – 2002. – № 4 (72). – С. 112-114.
6. Іваненко О. І., Булгакова Р.С. Застосування оксиду азоту у медичній практиці: Метод. рекомендації / – Київ, 2007. – 24 с.
7. Lowenstein C.I., Oinerman I.L., Snyder S.H. Nitric oxide, a physiological messenger // Am. Intern. Med. – 2004. – V. 120. – P. 227-237.

## APPLICATION BY OXIDE OF NITROGEN FOR STIMULATION OF OVULATION AND NORMALIZATION A STRUCTURE ENDOMETRIUM AT THE THERAPY OF ENDOCRINE STERILITY

©I.V. Zagrebelnaja, I.U. Kuzmina

Kharkiv National Medical University

SUMMARY. For treatment of endocrine sterility is applied by oxide of nitrogen. Is shown, that vaginal of an irrigation by oxide of nitrogen began simulation growth of ovulatory follicle, normalization a structure endometrium, and increase of fecundity at the women.

KEY WORDS: endocrine sterility, oxide of nitrogen, stimulation of ovulation, structure endometrium.

## ЗМІНИ ВМІСТУ ФНП-α ПІД ВПЛИВОМ РІЗНИХ ВИДІВ ФІЗИЧНОЇ АКТИВНОСТІ У ЗДОРОВИХ ЛЮДЕЙ

©С.О. Зубченко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**РЕЗЮМЕ.** На основі анонімного анкетування якості життя, оцінки фізичного розвитку, змін ФНП-α було вивчено регіональні особливості стану здоров'я у студентської молоді з різною фізичною активністю. Результати досліджень показали, що зміни ФНП-α виявляються у 35 % осіб з низьким рівнем здоров'я та зменшеною фізичною активністю. Серологічний рівень ФНП-α може бути маркером донозологічних станів в організмі, пов'язаних зі зниженням фізичної активності.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ФНП-α, фізична активність, здоров'я, студентська молодь.

**Вступ.** Перенасиченість життя сучасної людини різними за модальністю, силою та тривалістю стресовими впливами дозволяє стверджувати про існування умов для погіршення здоров'я, що у теперішній час є глобальною проблемою [1]. За даними досліджень встановлено, що 50-89 % населення знаходяться на різних стадіях донозологічних станів, під час яких зменшуються функціональні можливості та адаптація до навантажень, внаслідок чого гомеостаз організму підтримується завдяки значному напруженню регулювальних систем [2]. Здоров'я українського населення ілюструють незадовільні показники офіційної медичної статистики та особливо насторожує ріст захворюваності серед молодих людей віком 17-20 років [3]. За даними МОЗ України, серед молоді вказаного віку спостерігаються: функціональні відхилення в серцево-судинній системі у 26 %, захворювання органів травлення у 17 %, захворювання ендокринної системи у 10 %. Особливо тривожні дані стосуються здоров'я студентської молоді, для якої характерні висока інтенсифікація праці та схильність до хронізації перебігу захворювань [4]. Зміни здоров'я студентської молоді пов'язані з нездоровим способом життя, а, за оцінками фахівців, 75 % хвороб у дорослому віці "формується" саме в період навчання. Серед найбільш поширених факторів негативного впливу називають: знижену фізичну активність, тривалі стресові навантаження, погані соціально-економічні умови, психологічне перевантаження, шкідливі звички, нераціональне та неякісне харчування тощо [5]. Тому пошук інформативних біомаркерів діагностики донозологічних станів є актуальним завданням сучасної профілактичної медицини.

Фізіологічна роль ФНП-α – високочутливого плейотропного прозапального цитокіну, вперше ізольованого Carswell et al. у 1975 р., не обмежується участю в онкогенезі, імунологічній відповіді організму за умов інфекційних й аутоімунних захворювань, сепсису тощо, але й стоїть на чолі найважливіших систем міжклітинної ко-

мунікації, які беруть участь у механізмах міграції клітин, регенерації, ангіогенезу, локальних прозапальних реакціях (активує респіраторний вибух у нейтрофілах, посилює синтез лімфокінів хелперними Т-лімфоцитами і стимулює ріст В-клітин тощо). ФНП-α – високочутливий біомаркер інсулінової резистентності та численних метаболічних порушень, ініційованих гіпокінезією [6, 7]. Відомо про оздоровчий ефект та протизапальні ефекти інтенсифікації фізичної активності [8]. Проте, за даними доступної нам літератури, не відомо про вміст ФНП-α у молодих людей з різним станом здоров'я та особливості синтезу ФНП-α в осіб з різним рівнем фізичної активності.

**Мета дослідження** – скринінг здоров'я сучасної студентської молоді та вивчення особливостей синтезу ФНП-α у студентів з різною фізичною активністю.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено анонімним анкетуванням 573 студентки Львівського державного медичного коледжу імені Андрея Крупинського 1 - 4-х курсів 2008/2009 навчального року віком 17-20 років для самооцінювання якості життя, соціально-побутових умов, фізичної активності, шкідливих звичок, характеру харчування, активного та пасивного відпочинку, перенесених інфекційних і соматичних захворювань тощо. Для визначення фізичного здоров'я використовували метод кількісної експрес-оцінки за Г.Л. Апанасенком (1998): визначення маси тіла, зросту з розрахунком ваго-ростового співвідношення, життєвої ємності легень з розрахунком "життєвого" індексу, динамометрію кистей рук з визначенням "силового" індексу, функціональне тестування серцево-судинної системи за індексом Робінсона ("подвійне відтворення") згідно з бальною системою, залежно від величини кожного функціонального показника нараховувалась визначена кількість балів від (-2) до 7. Рівень здоров'я оцінювався за сумою балів всіх показників з виділенням 5 рівнів здоров'я [9, 10]. Серологічний вміст ФНП-α оцінювали хемілюмінесцентним імунофермент-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

ним аналізом [11] з використанням діагностичних наборів “ФНП-α” (“Siemens Healthcare Diagnostics Products”, США) на аналізаторі “Immulite 1000” (Diagnostic Products Corporation, США). Статистичний аналіз отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Microsoft Excel, Statistica.

**Результати й обговорення.** Аналіз анкетного опитування свідчить, що переважна більшість студенток мешканці сільської місцевості (57,5 %) та районних центрів Львівської області

(17,6 %); інших областей: Івано-Франківської, Тернопільської, Волинської, Рівненської – 6,5 %. У Львові постійно проживають – 18,4 %. Регіональні економічні, екологічні і кліматогеографічні особливості даних областей є характерними для Прикарпаття.

Скринінг фізичного розвитку обстежених осіб узагальнювали за методом експрес-оцінки рівня фізичного здоров'я Апанасенко Г.Л., 1998, що дозволило провести відповідне ранжування студенток на 5 груп (дані представлені у табл. 1).

Таблиця 1. Скринінг фізичного здоров'я за методом Апанасенко Г.Л., 1998, n=573

Рівні здоров'я		17 років, n=148	18 років, n=197	19 років, n=128	20 років, n=100	Усього n=573
I	Низький	12 (8,11 %)	36 (18,27 %)	24 (18,75 %)	31 (31,0 %)	103 (17,98 %)
II	Нижче середнього	42 (28,38 %)	62 (31,47 %)	33 (25,78 %)	24 (24,0 %)	161 (28,10 %)
III	Середній	85 (57,43 %)	80 (40,61 %)	59 (46,09 %)	44 (44,0 %)	268 (46,77 %)
IV	Вище середнього	9 (6,08 %)	17 (8,63 %)	12 (9,38 %)	1 (1,0 %)	39 (6,81 %)
V	Високий		2 (1,02 %)			2 (0,35 %)

Більшість студенток з “низьким” рівнем здоров'я встановлено на 4-му курсі (20 років), яких у 2,5 раза більше, ніж на першому (17 років). У тих же осіб верифікований рівень здоров'я “вище середнього” є найменшим порівняно з особами 17-19 років. Коефіцієнт кореляції між віком і рівнями здоров'я становить (- 0,17). Найбільшу частку складають студентки з III “середнім” рівнем здоров'я (46,77 %), порівняно невеликий відсоток є осіб з рівнями здоров'я IV “вище середнього” – 6,81 % і V “високим” – 2 особи (0,35 %). Це саме такі стани здоров'я, які характеризують як “безпечні рівні” (Апанасенко Г.Л., Науменко Р.Г., 1988, Blair, 1989). Згідно з цією характеристикою, при “безпечному рівні” здоров'я відсутні ендogenous фактори ризику, маніфестації хронічних неінфекційних захворювань, низький ризик смерті від них. Однак особливу увагу належить звернути на осіб, у яких виявлено рівні здоров'я II “нижче середнього” – 28,1 % і I “низький” – 17,98 %. Вони потребують подальшого детального медичного обстеження, оскільки у таких осіб, особливо I-II рівнів здоров'я, проявляється феномен “саморозвитку” патологічного процесу без участі зовнішніх факторів (напри-

клад, погіршення умов життя) за рахунок активування ендogenous чинників ризику, коли існує висока ймовірність розвитку дисфункції та її маніфестації у вигляді конкретної нозологічної форми (Апанасенко Г.Л., Попова Л.А., 1998).

При оцінюванні фізичної активності обстежених встановлено, що серед студенток ранкову гімнастику регулярно роблять – 7,9 %, відвідують спортивно-оздоровчі секції – 5,2 %, заняття фізкультурою – 26,5 %, більше половини студентів спортом не займається – 60,0 %. Впродовж робочого дня молодь надає перевагу пасивним видам відпочинку, а саме: перегляду телепередач (74,3%), роботі за комп'ютером (43,6%), підготовці до навчання (50,1 %), сну (23,1 %). На канікулах частина студенток займається сільськогосподарськими роботами (59,2 %), пасивно проводить час 62,1 %, захоплюється туризмом 21,1 %. Для визначення впливу фізичної активності на рівень здоров'я студенток, групу спостереження було розділено на осіб, які активно займаються фізичною культурою і спортом (I група) та тих, що надають перевагу пасивному способу життя (II група). Дані представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика рівня здоров'я до фізичної активності студенток

Рівні здоров'я		Фізично активний спосіб життя, % n = 227	Фізично пасивний спосіб життя, % n = 346
I	Низький	11,01	22,54
II	Нижче середнього	23,31	29,20
III	Середній	42,86	42,77
IV	Вище середнього	22,24	5,49
V	Високий	0,58	–

Встановлено, що у 51,74 % студенток, які надають перевагу пасивному способу життя, рівень здоров'я належить до "нижче середнього" та "низького" порівняно з тими, котрі надають перевагу активному способу життя (34,32 %), яких віднесено до рівня здоров'я "вище середнього" та "високого".

Проведений аналіз вірогідності різниці за допомогою критерію відповідності  $\chi^2$  дозволив встановити, що між групами з активним та пасивним способом життя існує достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця поміж розподілом рівнів здоров'я. Отже, незважаючи на виховну роботу та пропаганду фізичної культури і спорту в медичному коледжі, наявності великої кількості годин з дисципліни "Фізичне виховання" у навчальних планах (від

108 до 160 годин на навчальний рік залежно від спеціальності), серед студентської молоді виникають значущі зміни стану здоров'я через домінування малорухомого способу життя та диспропорції між розумовою і фізичною працею. Отримані результати показують, що при активному способі життя існує більша частка осіб з "високим" і "вище середнього" рівнями здоров'я, які співвідносні з "безпечним" станом.

Дослідження серологічного вмісту ФНП- $\alpha$  проведено на сироватці крові 40 студенток, "безпечного рівня" (IV – V) здоров'я (1 група) і 40 студенток, в яких констатовано I-III рівні здоров'я: 10 – "середнього", 5 – "нижче середнього", 5 – "низького" (2 група). Дані наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Особливості серологічного вмісту ФНП- $\alpha$  у студенток з різним рівнем здоров'я, n=80

	Базальний рівень (до 8,1 пг/мл)	Збільшення в 1,5 раза	Збільшення в 2 рази	Збільшення в 3 рази
1 група (IV-V рівні здоров'я) n=40	95,0	5,0	–	–
2 група (I-III рівні здоров'я) n=40	65,0	27,5	5,0	2,5

У студентів з "безпечним" рівнем здоров'я базальний рівень ФНП- $\alpha$  (0,0 – 8,1 пг/мл) у сироватці крові виявлено у 95,0 % осіб, тоді як у 2-й групі – 65,0 %. У студенток 1 групи середній вміст ФНП- $\alpha$  у сироватці крові становив  $5,7 \pm 0,3$  пг/мл, тоді у 2 групі даний показник був  $7,9 \pm 0,7$  пг/мл ( $p < 0,01$  порівняно з 1 групою).

Відтак, підвищення рівня синтезу ФНП- $\alpha$  у 1,5 раза виявлено у 5,0 % студенток 1 групи і 27,5 % студенток 2 групи. Лише у 2 групі студенток, рівень здоров'я яких є низьким, відмічено збільшення вмісту ФНП- $\alpha$  удвічі та втричі, відповідно, у 5,0 % та 2,5 % обстежених. Таку молодь потрібно характеризувати як осіб, в яких є передумови для розвитку дисфункцій та необхідно провести детальне діагностичне обстеження та оздоровлення.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Григорев В.Й. Здоровий спосіб життя в контексті гуманітарного дискурсу / В.Й. Григорев // Здоровий спосіб життя. – 2009. – № 42. – С. 13-15.
2. Амосов М.М. Роздуми про здоров'я / М.М. Амосов. – К.: Здоров'я, 1990. – 168 с.
3. Проблема постановки питання діагностики і керування здоров'ям в медицині та валеології / [Магльованій А.В., Кунинець О.Б., Магльована Г.М. та ін.] // Здоровий спосіб життя. – 2006. – № 14. – С. 17-19.
4. Вінтюх Ю.В. Формування здоров'я в процесі виховання і навчання / Ю.В. Вінтюх // Здоровий спосіб життя. – 2007. – № 24. – С. 13-18.

**Висновки.** Проведені дослідження свідчать, що самооцінювання якості життя, верифікація фізичного розвитку, стилю життя та серологічний вміст ФНП- $\alpha$  відображають стан здоров'я студентської молоді і можна використовувати для скринінгу великих груп обстежуваних. Зниження фізичної активності сприяє появі I-III рівнів здоров'я та збільшенню вмісту ФНП- $\alpha$ . Рання діагностика змін синтезу ФНП- $\alpha$ , незалежного предиктора розвитку донозологічної патології, є вагомим підставою для зміни способу життя та проведення подальшого діагностичного пошуку.

**Перспективи подальших досліджень.** З'ясування динаміки змін ФНП- $\alpha$  допоможе ідентифікувати донозологічні стани, функціональну патологію, латентний перебіг захворювань та розробляти індивідуальні діагностично-лікувальні стратегії для оздоровлення населення.

5. Отношение студентов к здоровью и здоровому образу жизни / Н.И. Белова, С.П. Бурцев, Е.А. Воробцова, А.В. Мартыненко // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2006. – № 1. – С. 14-15.
6. Клінічна імунологія та алергологія: [підручник] / [Драннік Г.М., Прилуцький О.С., Бажора Ю.І. та ін.]; за ред. проф. Г.М. Дранніка. – К.: Здоров'я, 2006. – 888 с.
7. Brightling C. Targeting TNF-alpha: a novel therapeutic approach for asthma. / Brightling C., Berry M., Amrani Ya. // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2008. – №1. – P. 11-12. Brightling C.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

Targeting TNF-alpha: a novel therapeutic approach for asthma. / Brightling C., Berry M., Amrani Ya. // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2008. – №1. – P. 11-12.

8. Petersen W Anne Marie. The anti-inflammatory effect of exercise. / Anne Marie W Petersen, Bente Klarlund Pedersen // Journal of applied physiology Bethesda Md 1985. – 2005. – №4. – P. 1154 – 1162.

9. Апанасенко Г.Л. Начала валеології. Індивідуальне здоров'я (сутність, феноменологія, стратегія управління) / Г.Л. Апанасенко // Український медичний часопис. – 2002. – № 5. – С. 45-48.

10. Апанасенко Г.Л. Медицинская валеология / Г.В. Апанасенко, Р.Г. Попова. – К.: Здоров'я, 1998. – 247 с.

11. Казмирчук В.Е. Клиническая иммунология и аллергия / Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В. – К.: Феникс, 2009. – 524 с.

12. Self-rated health is related to levels of circulating cytokines / Lekander M., Elofsson S., Neve I.-M., Hansson L.-O., Uden A.-L. // Psychosomatic Medicine. – 2004. – №4. – P. 559-563.

## DETECTION OF TNF- $\alpha$ CHANGES IN HEALTHLY HUMANS DURING DIFFERENT PHYSICAL ACTIVITY

©S.A. Zubchenko

*Lviv National Medical University by Danylo Halytsky*

SUMMARY. On the basis of self-rated life style, physical development, physical activity, changes of TNF- $\alpha$  were investigated regional peculiarities of student health with different physical activities. Data show that changes of TNF- $\alpha$  were in 35% persons with lower health level and decreased physical activity. Serum content of TNF- $\alpha$  can be biomarker of do-nozological conditions related with physical activities.

KEY WORDS: TNF- $\alpha$ , physical activity, health, student youth

УДК 616.379-008.64-06:616-002.3:616.15-085.83

## СТАН ЗГОРТАЛЬНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ ЩУРІВ З ГНІЙНИМИ ПРОЦЕСАМИ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ОЗОНОТЕРАПІЇ

©С.Ю. Каратєєва, В.П. Польовий

*Буковинський державний медичний університет*

РЕЗЮМЕ. Експериментальні дослідження на 58 щурах з гнійно-запальними процесами на фоні цукрового діабету показали складні зміни гемостазу: хронометрична гіпокоагуляція за внутрішнім шляхом згортання крові поєднується з хронометричною гіперкоагуляцією за зовнішнім механізмом тромбіногенезу та пригніченням фібриногенезу на тлі гіпофібриногенемії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цукровий діабет, гнійно-запальні ускладнення, фібриноліз, озонотерапія.

**Вступ.** Відомо, що для загоєння ран при хірургічному лікуванні важливе значення має стан згортальної системи крові [7, 8, 9, 17]. Спеціальних досліджень, присвячених впливу озону на згортальну систему крові як чинника, який впливає на загоєння ран у хворих на цукровий діабет з гнійно-запальними ускладненнями, немає [3]. Виходячи з цього, важливим є вивчення впливу озону на згортальну систему крові у хворих на цукровий діабет з гнійно-запальними ускладненнями [1, 4, 12, 13, 16].

**Мета дослідження** – з'ясувати вплив озонотерапії на систему агрегатного стану крові щурів з цукровим діабетом і гнійно-запальними ускладненнями.

**Матеріал і методи дослідження.** Експериментальні дослідження проведені на 58 білих щурах. Цукровий діабет моделювали шляхом підшкірного введення алоксану. Тваринам контрольної групи (14 тварин) вводили підшкірно

стерильний розчин 0,9 %-го натрію хлориду. На 14-ту добу після введення алоксану тваринам підшкірно вводили калову суспензію. Щури першої дослідної групи (14 тварин) отримували підшкірне введення калової суспензії. Тваринам другої групи (15 тварин) калову суміш вводили підшкірно і надалі впродовж трьох діб один раз на день внутрішньоочеревинно вводили неозонований 0,9 %-й розчин натрію хлориду. Через 10 хв після озонації розчин ізотонічного натрію хлориду вводили внутрішньоочеревинно щурам третьої дослідної групи (15 тварин) 1 раз на добу впродовж 3 діб. Через 3 доби під ефірним наркозом виконували лапаротомію. Забір крові здійснювали силіконованим шприцом з черевної аорти (стабілізатор – 3,8 %-й розчин натрію цитрату).

Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів, а також за індексом спонтанної агрегації тром-



боцитів. Загальний коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації плазми, протромбіновий і тромбіновий час, активований парціальний тромбoplastиновий час), Хагеман-залежний фібриноліз, потенційну активність плазміногену, антиплазміни, рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III, концентрацію розчинних комплексів фібрин-мономера в крові визначали за допомогою наборів реактивів фірми "Simko Ltd." (Україна) [2, 5, 6, 14].

При дослідженні активності антитромбіну III розведену цитратну плазму інкубували зі стандартною кількістю тромбіну з активністю 10 NIH/мл (частина тромбіну при цьому з'єднується з антитромбіном III).

**Результати й обговорення.** У щурів першої дослідної групи при розтині абсцеси і флегмони в черевній порожнині не виявлялись. У 30 % тварин у зоні введення калової суспензії відмічалось гнійне запалення. Зміни у системі регуляції агрегатного стану крові торкалися тромбоцитарної ланки первинного гемостазу: різко зростав відсоток адгезивних тромбоцитів, проте індекс спонтанної агрегації тромбоцитів достовірних змін не зазнавав. Водночас спостерігалось деяке пригнічення Хагеман-залежного фібринолізу і підвищення активності антиплазмінів. Решта показників, що характеризують гемостаз і фібриноліз, не відрізнялась від контрольних величин. Отже, підшкірне введення калової суспензії старим щурам без цукрового діабету збільшує адгезивну здатність тромбоцитів і знижує інтенсивність Хагеман-залежного фібринолізу, що може бути пов'язано з підвищенням активності антиплазмінів (табл. 1).

У тварин другої дослідної групи гнійно-септичні ускладнення, в тому числі множинні абсцеси і флегмони, локалізовані в органах грудної і черевної порожнини, спостерігались у 100 % випадків. Смертність у даній групі тварин сягала 40 %. У щурів, які вижили, час рекальцифікації відносно контролю подовжувався на 34,7 %, однак активований парціальний тромбoplastиновий час достовірно від контрольних показників не відрізнявся, хоча і мав тенденцію до збільшення та перевищував його у щурів першої групи на 38,3 %. Протромбіновий час скорочувався на 27,7 %, тоді як тромбіновий час збільшувався на 23,2 %.

Концентрація фібриногену в плазмі крові зменшувалась на 46,6 %. На 26,3 % знижувалась активність антитромбіну III. У крові з'являлись відсутні в контролі розчинні комплекси фібрин-мономера. Активність XIII фактора зменшувалась на 17,6 %. Спостерігалось суттєве підвищення функціональної активності тромбоцитів: відсоток адгезивних тромбоцитів зростав в 11 разів, а індекс їх спонтанної агрегації перевищував кон-

трольні величини в 1,6 раза. Інтенсивність Хагеман-залежного лізису фібрину відповідала контролю, однак збільшувалась відносно такої у тварин першої дослідної групи на 36,1 %. Водночас спостерігалось зменшення потенційної активності плазміногену на 41,5 % на тлі збільшення активності антиплазмінів на 28,6 %.

У 20 % щурів третьої групи на розтині в черевній порожнині виявлялись поодинокі абсцеси. Смертність серед тварин даної групи становила 10 %. Відносно показників другої групи щурів час рекальцифікації зменшувався на 31,6 % і не відрізнявся від контролю. Проте активований парціальний тромбoplastиновий час скорочувався вдвічі і був на 36,2 % меншим, ніж у тварин контрольної групи. Протромбіновий час зменшувався в 1,6 раза і був у 2,2 раза нижчим за контроль. Тромбіновий час скорочувався на 38,7 % і також був меншим за контрольні показники на 24,4 %. Концентрація в крові фібриногену збільшувалась на 65,9 % і відповідала такій у щурів контрольної групи, так само, як і активність антитромбіну III, яка порівняно з даними у тварин другої групи підвищувалась на 33,9 %. Вміст у плазмі крові розчинних комплексів фібрин-мономера не змінювався. Водночас активність XIII фактора зростала на 27,9 % і не відрізнялась від контрольних величин. У 3,5 раза знижувався відсоток адгезивних тромбоцитів, однак цей показник залишався втричі вищим за контроль. Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів достовірних змін не зазнавав і був в 1,4 раза більшим, ніж у контролі. Інтенсивність Хагеман-залежного лізису фібрину підвищувалась на 28,9 % і була в 1,4 раза більшою за таку ж у тварин контрольної групи. Майже у 3 рази зростала потенційна активність плазміногену, яка вдвічі перевищувала контрольні показники. Активність антиплазмінів залишалась високою – на 36,9 % більшою, ніж у щурів контрольної групи.

Таким чином, озонотерапія у щурів з цукровим діабетом і гнійно-септичними ускладненнями збільшує інтенсивність тромбіногенезу за внутрішнім шляхом гемокоагуляції, активує механізми зовнішнього шляху згортання крові і підвищує інтенсивність фібриногенезу на тлі нормалізації вмісту в крові фібриногену [10, 11]. При цьому зміни процесів регуляції агрегатного стану крові, індуковані озоном, на рівні вторинного гемостазу можна пояснити як хронометричну гіперкоагуляцію при збереженні сталого рівня в крові розчинних комплексів фібрин-мономера, відновленню нормальної активності антитромбіну III і XIII фактора на тлі зменшення функціональної активності тромбоцитів, що дозволяє дійти висновку про припинення процесів внутрішньосудинного згортання крові під впливом

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики  
Таблиця 1. Стан системи регуляції агрегатного стану крові за умов розвитку гнійно-септичних ускладнень при цукровому діабеті на фоні озонотерапії у статевозрілих щурів ( $x \pm Sx$ )

Показники	Контроль (n=14) I група	Введення калової суспензії (n=14) II група	Введення калової суспензії при цукровому діабеті (n=15) III група	Введення калової суспензії при цукровому діабеті на фоні озонотерапії (n=15) IV група
Час рекальцифікації плазми, с	101,5±2,38	90,8±2,33 p<0,01	67,7±4,39	84,8±2,01 p<0,01
Активований парціальний тромбoplastиновий час, с	42,5±2,32	35,8±2,35	21,3±1,73	37,1±2,39 P<0,001
Протромбіновий час, с	16,4±1,38	13,2±1,37	9,31±0,869	14,0±1,38 p<0,01
Тромбіновий час, с	14,5±0,97	10,9±1,07 p<0,05	7,11±0,579	10,9±0,77 p<0,01
Концентрація фібриногену в плазмі крові, г/л	4,48±0,179	4,80±0,175	2,99±0,161	3,55±0,225
Активність антитромбіну III, %	98,2±3,53	104,6±3,37	99,1±6,90	116,3±5,35
Концентрація розчинних комплексів фібрин-мономера в крові, мкг/л	0	0	3,25±0,403	7,57±0,693 P<0,001
Активність XIII фактора згортання крові, %	94,9±3,74	96,5±3,35	88,8±7,61	91,9±5,48
Відсоток адгезивних тромбоцитів за Міщенко, %	2,69±0,362	4,90±0,358 P<0,001	11,95±0,558	8,60±0,687 p<0,01
Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів за Тасола, %	28,3±1,91	34,4±1,90 p<0,05	45,7±2,07	33,8±2,46 p<0,01
Хагеман залежний фібриноліз, хв	16,9±0,68	13,4±0,66 p<0,01	9,67±0,758	11,8±1,06
Потенційна активність плазміногену, хв	15,8±1,26	12,4±1,19	10,3±0,69	8,33±0,810
Антиплазміни, %	93,0±4,75	100,6±4,48	112,9±5,36	115,9±5,10

Примітка: p – вірогідність різниць порівняно з контролем, n число спостережень.

озонотерапії [11, 15]. Інтенсифікацію Хагеман-залежного фібринолізу слід розцінювати як адекватну реакцію на активацію механізмів внутрішнього шляху згортання крові, оскільки вона супроводжується підвищенням потенційної активності плазміногену при відсутності надмірної активації антиплазмінів [5].

**Висновок.** У щурів з гнійно-запальними процесами на фоні цукрового діабету відбуваються складні зміни гемостазу, при яких хроно-

метрична гіпокоагуляція за внутрішнім шляхом згортання крові поєднується з хронометричною гіперкоагуляцією за зовнішнім механізмом тромбіногенезу та пригніченням фібриногенезу на фоні гіпофібриногенемії.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

Науковий пошук методів лікування гнійних ускладнень на фоні цукрового діабету дасть можливість використання озонотерапії за умов оптимального застосування у такої категорії хворих.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Абдраштова Н.Ф. Влияние длительного воздействия озона на функциональную активность фагоцитов человека / Абдраштова Н.Ф., Балясин Ю.В., Романов Ю.А. // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2000. – Т. 130, № 9. – С. 333-335.
2. Балуда В.П. Физиология системы гемостаза / В.П. Балуда. – М.: Медицина, 1995. – 293 с.
3. Верхулецкий И.Е. Значение озона в профилактике спайкообразования в брюшной полости /

И.Е. Верхулецкий, А.Л. Вороной // Врач. практика. – 2005. – № 3. – С. 48-51.

4. Применение озонированного физиологического раствора в комплексном лечении гнойных осложнений острого панкреатита / [Ю.С. Винник, О.В. Перьянова, С.В. Якимов и др.] // Анналы хирургич. гепатол. – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 59-62.

5. Изучение кровоостанавливающих свойств газообразного озона / [Ю.П. Кашперский, А.А. Адамян,

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики
- В.А. Макаров и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1995. – Т. 25, № 7. – С. 62-65.
6. Козинец Г.И. Исследование системы крови в клинической практике / Г.И. Козинец, В.Ш. Макарова. – М.: Изд-во Триада-Х, 1997. – 480 с.
7. Лебезев В. М. Применение озонотерапии в комплексном лечении гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей у больных сахарным диабетом / В.М. Лебезев, М.Д. Хрылдов // Анналы хирургии. – 2000. – № 5. – С. 59-62.
8. Машенко В.В. Возможности применения методов озонотерапии в хирургии и комбустиологии / В.В. Машенко // Вестн. неотложн. и восстановит. мед. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 57-59.
9. Муминов А.И. Применение озонотерапии у больных с хроническим гнойным фронтитом / А.И. Муминов, Н.Ж. Хушвакова // Вестник оториноларингологии. – 2002. – № 6. – С. 46.
10. Назаров Е.А. Комбинированное воздействие лазерного излучения озона на заживление гнойной раны в эксперименте и клинике / Назаров Е.А., Папков Б.Г., Фокин И.А. // Вестник травматологии и ортопед. – 2000. – № 2. – С. 55-58.
11. Экспериментальное изучение влияния озонированного раствора на течение раневого процесса при глубоких ожогах / [Е.Б. Чаглаков, В.В. Солошенко, В.М. Носенко и др.] // Вестник неотложн. и восстановит. мед. – 2004. – Т. 5, № 10. – С. 731-733.
12. Озонотерапия в профилактике и лечении послеоперационных абсцессов брюшной полости у детей / [А.М. Шамсиев, Д.О. Атакулов, Ш.А. Юсупов и др.] // Детская хирургия. – 2001. – № 2. – С. 10-12.
13. Шульгай О.М. Доцільність застосування озонотерапії в клінічній практиці / О.М. Шульгай, А.Г. Шульгай // Вісник наукових досліджень. – 2001. – № 2. – С. 63-67.
14. Su un metodo di determinazione quantitativa della aggregabilità plastrinica spontanea / A. Taccola, G.B. Gotti, A. Baruffini [et al.] // Rass. Med. Sper. – 1980. – Vol. 27, № 12. – P.795-804.
15. Boulton A.J.M. The diabetic foot: a global view / A.J.M. Boulton // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2000. – Vol. 16, Suppl. 1. – P. 2-5.
16. Bowering C.K. Diabetic foot ulcers. Pathophysiology, assessment, and therapy / C.K. Bowering // Can. Fam. Physician. – 2001, № 47. – P. 1007-1016.
17. Boykin J.V. The nitric oxide connection: hyperbaric oxygen therapy, becaplermin, and diabetic ulcer management / J.V. Boykin // Adv. Skin. Wound Care. – 2000. – Vol. 13, № 4. – P. 169-174.

## **STATE OF BLOOD COAGULATION SYSTEM IN RATS WITH PURULENT PROCESSES AGAINST A BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS AT USING OZONOTHERAPY**

©S.Yu. Karateyeva, V.P. Polyovy

*Bucovynian State Medical University*

SUMMARY. Experimental research of 58 rats with purulent-inflammatory processes against a background of diabetes mellitus have found complicated changes of hemostasis: chronometric hypocoagulation by the internal way of blood coagulation is combined with chronometric hypercoagulation according to external mechanism of thrombinogenesis and inhibited fibrinogenesis against a background of hypofibrinogenemia.

KEY WORDS: diabetes mellitus, purulent-inflammatory complications, fibrinolysis, ozonotherapy.

УДК 616.136–007.272–289.129-43

## **ОСОБЛИВОСТІ ПЕРИФЕРІЙНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОМУ УРАЖЕННІ КЛУБОВО-СТЕГНО-ПІДКОЛІННОГО СЕГМЕНТА**

©Л.Я. Ковальчук, І.К. Венгер, С.Я. Костів, А.Р. Вайда, І.Й. Венгер

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

РЕЗЮМЕ. У роботі розглянуто особливості проведення реконструктивних втручань при атеросклеротичному ураженні клубово-стегно-підколінного сегмента. Встановлено, що при виявленні різних рівнів атеросклеротичної оклюзії магістральних артерій обох нижніх кінцівок, після відновлення кровотоку по аорто-клубово-стегнових сегментах, необхідно провести реконструкцію дистального артеріального русла для створення оптимальних умов функціонування сегмента реконструкції.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: облітеруючий атеросклероз, реконструктивне втручання, периферичний опір.

**Вступ.** Облітеруючий атеросклероз залишається одним із найбільш актуальних питань судинної хірургії. Атеросклеротичне ураження аорти та артерій нижніх кінцівок зустрічається у 1/4 - 1/5 пацієнтів із серцево-судинною патологією та характеризується постійно прогресуючим

перебігом [1]. Єдиним методом відновлення кровотоку по атеросклеротично уражених сегментах артеріального русла залишається реконструктивне втручання [2]. Та не завжди результати відновних операцій можна вважати задовільними. Останнє залежить не тільки від техніки оперативного втручання, але й від стану як периферичного, так і центрального артеріального русла [3].

**Мета дослідження** – покращити результати оперативного лікування хворих із атеросклеротичним ураженням клубово-стегно-підколінного сегмента шляхом врахування особливостей атеросклеротичного процесу дистального сегмента при проведенні реконструктивних втручань.

**Матеріал і методи дослідження.** В основу роботи покладено обстеження і хірургічне лікування 61 пацієнта із атеросклеротичним ураженням клубово-стегно-підколінного сегмента, що знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні судинної хірургії з 2007 по 2009 рр. Виявлені рівні оклюзії вимагали проведення відновлення кровотоку по клубово-стегнових сегментах. Вік хворих був від 53 до 71 року. Згідно з II Європейським консенсусом з питань хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок у 17 (27,9 %) пацієнтів встановлено II ст., у 31 (50,8 %) хворого – III А ст., а у 13 (21,3 %) – III В ст. хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок.

Всім пацієнтам, крім загальноклінічних досліджень, проводилось ультразвукове доплерівське обстеження артеріального русла (ALOKA SSD – 2000) із визначенням якісних та кількісних параметрів кровотоку по уражених сегментах.

Випадки, у яких ГАС не була уражена на обох кінцівках, було 32 (26,2 %). У 90 (73,8 %) випадках ГАС не функціонувала: на обох нижніх кінцівках – у 6 хворих ( 12 спостережень (9,8 %)), на одній нижній кінцівці – у 42 випадках (34,4 %).

При проведенні обстеження брали до уваги атеросклеротичне ураження клубового сегмента, враховуючи наявні природні колатеральні зв'язки між системами внутрішніх клубових артерій та глибоких артерій стегна.

Враховуючи вищевказані обставини, пацієнти були розділені на такі групи: I група (N=9 – 14,8 %) – випадки із прохідною ВКА та ГАС; II група (N=7 – 11,5 %) – пацієнти із оклюзованою ВКА та прохідною ГАС; III група (N=45 – 73,7 %) – пацієнти із оклюзованими ВКА та ГАС.

**Результати й обговорення.** При доплерографічному обстеженні стегно-підколінного сегмента було встановлено, що у хворих із прохідною внутрішньою клубовою артерією та глибокою артерією стегна визначається значно вищий периферичний судинний опір (ПСО), ніж у випадках оклюзії останніх; вищі показники ПСШ та ОШК також виявлені у пацієнтів I гр. (табл. 1). Час прискорення ( $T_p$ ) та час гальмування ( $T_r$ ) пульсової хвилі в ділянці стегно-підколінного сегмента у пацієнтів III групи найвищі і, відповідно, на 200 % та 407 % вищі за показники у контрольній групі. Також спостерігається значне зниження PI та ДФ у пацієнтів II та III груп. Найнижчі показники пікової систолічної швидкості виявлені у пацієнтів III групи: на 76,81 % нижча від показників у нормі.

Таблиця 1. Лінійні і функціональні показники доплерограм (стегно-підколінний сегмент)

Артерія		ПСШ, см/с	ОШК, мл/хв	PI, ум. од	ДФ, ум. од	$T_p$ , с	$T_r$ , с
П К А	Норма	0,69±0,54	296,5±47,7	10,3±3,8	1,3±0,2	0,11±0,01	0,14±0,02
	I гр. (N= 9)	0,45±0,87 P<0,001	89,6±21,5 P<0,001	3,3±2,9 P<0,001	0,5±0,7 P<0,001	0,17±0,02 P<0,001	0,31±0,09 P<0,001
	II гр. (N=7)	0,24±0,72 P<0,001	57,5±17,1 P<0,001	2,9±2,7 P<0,001	0,3±0,4 P<0,001	0,19±0,04 P<0,001	0,43±0,11 P<0,001
	III гр. (N=45)	0,16±0,61 P<0,001	37,8±9,5 P<0,001	1,4±0,5 P<0,001	0,2±0,1 P<0,001	0,22±0,05 P<0,001	0,57±0,18 P<0,001

Примітка. P – достовірна різниця між нормою та показниками хворих.

При визначенні кісточкового систолічного тиску (КСТ), кісточково-плечового індексу (КПІ) та постоклюзійного венозного тиску (ПОВТ) спостерігали, що у хворих із прохідними ВКА та ГАС показники були вищими, ніж у пацієнтів із атеросклеротичною оклюзією останніх (табл. 2). Так, КСТ у пацієнтів I гр. на 17,2 % (P<0,001) та 27,7 % (P<0,001) вищий, ніж у пацієнтів II та III груп відповідно. Показник КПІ найнижчий у пацієнтів III групи і становить

(0,15±0,03) ум. од., що на 13,51 % (P<0,001) нижче за норму. Показники ПОВТ найнижчі у пацієнтів III групи та становлять (14,1±2,1) мм рт. ст.

У хворих із функціонуючими внутрішньою клубовою та глибокою артеріями стегна ( I та II групи ) відмічаються кращі показники системної гемодинаміки, ніж у хворих із оклюзованою глибокою артерією стегна (III група).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

Отримані результати дають право стверджувати, що при різних рівнях оклюзії стегно-підколінного сегмента має місце різний ступінь ПСО. В той же час величина останнього залежить від стану глибокої артерії стегна – при її оклюзії відмічаються найвищі показники ПСО.

При виявленні різних рівнів атеросклеротичної оклюзії магістральних артерій обох нижніх кінцівок, після відновлення кровотоку по аорто-клубово-стегнових сегментах, необхідно провести реконструкцію дистального артеріального русла нижньої кінцівки із вищим периферичним

опором для створення оптимальних умов функціонування сегмента реконструкції.

Враховуючи вищевказані обставини, для урівноваження периферичного судинного опору на обох нижніх кінцівках, основна операція доповнена додатковою ревазуляризацією дистального судинного русла. Так, 45 (73,7 %) пацієнтам основна операція доповнена ЕАЕ із ГАС, 11 (18,0 %) хворим проведено додатково стегно-підколінне автовенозне та 8 (9,4 %) хворим – стегно-підколінне алошунтування. У 3 (13,1 %) хворих реконструкцію було доповнено ЕАЕ із ПА.

Таблиця 2. Показники системної гемодинаміки

Показник	Норма	I група (N=9)	II група (N=7)	III група (N=45)
КСТ, мм рт. ст. P	131,5±5,8	37,8±2,4 <0,001	31,3±5,7 <0,001	27,7±5,7 <0,001
КП, ум. од. P	1,11±0,1	0,32±0,04 <0,05	0,21±0,02 <0,05	0,15±0,03 <0,05
ПОВТ, мм рт. ст. P	12,7±1,1	16,2±1,7 <0,05	15,3±1,3 <0,05	14,1±0,9 >0,05

Примітка. P – достовірна різниця між нормою та показниками хворих.

**Висновки.** При проведенні реконструкції атеросклеротичного ураження клубово-стегно-підколінного сегмента важливо враховувати стан системи внутрішньої клубової артерії та глибокої артерії стегна. При виявленні різних рівнів атеросклеротичної оклюзії магістральних артерій обох нижніх кінцівок, після відновлення кровотоку по аорто-клубово-стегнових сегментах, необхідно провести реконструкцію дистального артеріального русла для врівноваження периферичного опору та створення оптимальних умов функціонування сегмента реконструкції.

фериного опору та створення оптимальних умов функціонування сегмента реконструкції.

**Перспективи подальших досліджень.**

Вивчення особливостей стану периферичної гемодинаміки у пацієнтів із облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок потребує подальшого поглибленого вивчення та розроблення чіткого алгоритму виду і по черговості реконструкції проксимального і дистального артеріального русла.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Ващенко М.А. Хирургия окклюзий брюшной аорты и магистральных артерий нижних конечностей. – Киев, 1999. – С. 19.  
2. Гудзь В.С., Сидоров Р.В. Обоснование хирургического лечения многоэтажных окклюзий артерий нижних конечностей по данным лазерной доплеровской и

интраоперационной ультразвуковой флоуметрии // Методология флоуметрии. – 1998. – № 3. – С. 41-52.  
3. Хирургическое лечение “многоэтажной” окклюзии брюшной части аорты, подвздошных артерий / И.И. Сухарев, Н.Ф. Дрюк, М.А. Ващенко и др. // Клиническая хирургия. – 1994. – № 4. – С. 35-38.

**FEATURES PERIPHERAL HEMODYNAMICS AT ATHEROSCLEROTIC LESIONS OF ILIAC-FEMORAL-POPLITEAL SEGMENT**

©L.Ya. Kovalchuk, I.K. Venger, S.Ya. Kostiv, A.R. Vaida, I.Y. Venger  
Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

SUMMARY. This work discusses the features of reconstructive surgery in atherosclerotic injuries iliac-femoral-popliteal segment. Established that when determining different levels of atherosclerotic occlusion of main arteries of both lower extremities after restoration of circulation by iliac-femoral segments, need's a reconstruction of the distal arterial network for balancing peripheral resistance and create optimal conditions for the functioning segment reconstruction.  
KEY WORDS: obliterative atherosclerosis, reconstructive intervention, peripheral resistance.

## ЛЕЙКОФЕРЕЗ У ПРОФІЛАКТИЦІ СИНДРОМУ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

©Л.Я. Ковальчук, І.К. Венгер, О.А. Якимчук, І.В. Чепіль

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

**РЕЗЮМЕ.** У статті наведена динаміка змін показників системної запальної відповіді та ендогенної інтоксикації під впливом лейкоферезу у хворих на облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок на етапі доопераційної підготовки. Встановлено позитивний вплив у вигляді зниження активності системної запальної відповіді.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** системна запальна відповідь, облітеруючий атеросклероз, лейкоферез.

**Вступ.** Активація вільного лейкоцитарного пулу при системній запальній реакції в умовах хронічної критичної ішемії супроводжується адгезією лейкоцитів на поверхні пошкоджених ендотеліальних клітин з утворенням лейкоцитарно-тромбоцитарних конгломератів і порушенням мікроциркуляції [2]. Висока адгезивно-агрегаційна здатність лейкоцитів та тромбоцитів провокує порушення цілісності ендотеліального шару, ініціює поглиблення атеросклерозних змін, активізує процес згортання крові та сприяє мікро- і макротромбоутворенню [3]. Прояви системної запальної реакції у хворих пов'язані з гіпоксією великої маси м'язової тканини, яка сприяє підвищенню рівня згортальної системи крові, посиленню катаболічних процесів і зростанню клітин "швидкого реагування" (нейтрофільних лейкоцитів) як основних ефektorів запалення [1].

Наведені зміни посилюються при проведенні оперативного втручання на магістральних артеріях у хворих із хронічною критичною ішемією і можуть сприяти розвитку ряду ускладнень. У зв'язку з цим є необхідність проводити адекватну корекцію адгезивно-агрегаційних змін формених елементів крові, стану реології плазми [4, 5, 6]. Для цієї мети оптимальним може бути використання у поєднанні комплексу медикаментозних заходів з методом еферентного лікування – лейкоферезом.

**Мета дослідження** – вивчення ефективності корекції системної запальної відповіді шляхом застосування лейкоферезу в комплексній підготовці пацієнтів до реконструктивних операцій в умовах хронічної критичної ішемії.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 59 хворих з атеросклеротичною оклюзією стегно-підколінного сегмента із середньою тривалістю хвороби  $8,2 \pm 2,3$  року та віком  $64,2 \pm 3,7$ .

Стан ендотоксемії визначали за даними показників лейкограми та гематологічних індексів інтоксикації: лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) за Кальф-Каліфом, лейкоцитарного індексу (ЛІ), індексу зсуву лейкоцитів (ІЗЛ), лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу (ІЛГ), індексу

співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ), індексу співвідношення нейтрофілів та моноцитів (ІСНМ), індексу співвідношення лімфоцитів та моноцитів (ІСЛМ), індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів (ІСЛЕ). Для вивчення особливостей системної запальної відповіді у пацієнтів із атеросклеротичною оклюзією магістральних артерій нижньої кінцівки всі пацієнти розділені на групи: I група (n=10) – пацієнти із II Б ст. хронічної ішемії нижніх кінцівок, II група (n=30) – пацієнти із III А ст. ХКІНК, III група (n=17) – пацієнти із III В ст. ХКІНК (10 пацієнтів) та 9 пацієнтів із IV ст. ХКІНК.

**Результати й обговорення.** У пацієнтів I групи гематологічні індекси не значно перевищували норму (табл. 1). Лише у двох пацієнтів (23,2 %) виявлено відхилення від норми гематологічних індексів інтоксикації за рахунок індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів, що свідчить про неспецифічну активацію імунітету.

У доопераційному періоді в пацієнтів II групи відмічено зростання лейкоцитарного індексу інтоксикації на 24,25 %, індексу зсуву лейкоцитів – на 13,41 %, індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів – на 10,68 %, та зниження лейкоцитарного індексу на 10,28 %, що вказувало на наростання ендогенної інтоксикації, активацію запального процесу, та зниження неспецифічної ланки імунного захисту.

Після оперативного втручання відмічено статистично достовірне зростання показників індексу співвідношення нейтрофілів та моноцитів (на 18,5 %), індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів (на 21,95 %), зниження лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу (на 10,2 %), індексу співвідношення лімфоцитів та моноцитів (на 12,96 %), що обумовлено активацією неспецифічної ланки імунітету та аутоімунним процесом. Зростання лейкоцитарного індексу інтоксикації більше ніж у 1,5 раза слід вважати патологічним. Зниження числа еозинофільних лейкоцитів, яким притаманна детоксикаційна функція, а також лімфоцитів, моноцитів – як прояв пригнічення імунітету, наявність в крові молодих та незрілих

Таблиця 1. Інтегральні гематологічні індекси у хворих на облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок (M ± m)

Гематологічний індекс інтоксикації	Число обстежуваних				
	I група	II група		III група	
	10	30		19	
	до лікування	до лікування	після оперативного лікування	до лікування	після оперативного лікування
ЛШ	1,29 ± 0,25	1,59 ± 0,3	2,85 ± 0,55 P <sub>2</sub> <0,05	1,60±0,38	3,03 ± 0,7 P <sub>1</sub> <0,05
ЛП	0,49 ± 0,01	0,44 ± 0,02 P <sub>1</sub> <0,05	0,4 ± 0,02 P <sub>2</sub> <0,001	0,42±0,07	0,36 ± 0,06 P <sub>1</sub> <0,05
ІЗЛ	2,48 ± 0,3	2,81 ± 0,35	3,43 ± 0,32 P <sub>2</sub> <0,05	3,10±0,26	4,2 ± 0,28 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,05
ЛЛГ	4,45 ± 0,35	4,30 ± 0,32	3,61 ± 0,28 P <sub>1</sub> <0,05	4,00±0,12	3,07 ± 0,2 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001
ІСНЛ	2,74 ± 0,2	3,03 ± 0,3	3,94 ± 0,24 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> <0,001	3,15±0,40	4,98 ± 0,8 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001
ІСНМ	34,6 ± 2,1	37,89 ± 2,79	44,9 ± 3,9 P <sub>2</sub> <0,05	39,5±2,6	48,0 ± 4,2 P <sub>1</sub> <0,001
ІСЛМ	14,9 ± 1,24	14,2 ± 1,37	12,7 ± 1,4	14,0±1,3	9,8 ± 1,6 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> <0,05
ІСЛЕ	16,6 ± 1,44	17,86 ± 1,22	21,9 ± 3,2	19,35±2,3	23,3±4,2 P <sub>1</sub> <0,05

Примітки: P<sub>1</sub> – достовірність різниці між показниками групи контролю; P<sub>2</sub> – достовірність різниці між показниками доопераційного та післяопераційного періоду.

форм свідчить про напругу компенсаторних процесів, що забезпечують детоксикацію.

У пацієнтів III групи в доопераційному періоді показники гематологічних індексів інтоксикації були вищими на 15-20 % за результати, що отримані у пацієнтів II групи спостереження. А у ранньому післяопераційному періоді (24 год) зареєстровано значне зростання лейкоцитарного індексу інтоксикації (на 134,88 %), індексу зсуву лейкоцитів, індексів співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів, і співвідношення лімфоцитів та еозинофілів у 2-4 рази. Таким чином, наявність деструктивних процесів супроводжується спотвореною запальною реакцією та автосенсибілізацією, які виходять з-під контролю компенсаторних можливостей організму, що вказує на виражені прояви системної запальної відповіді у пацієнтів із ХКІНК.

Серед обстежуваних пацієнтів виділили дві групи із різним ступенем прояву системної запальної відповіді (SIRS) перша – із помірно вираженим синдромом системної запальної реакції

– хворі із III А ст. ХКІНК; друга – із вираженим синдромом системної запальної реакції – пацієнти із III В ст. ХКІНК (8 пацієнтів) та 9 пацієнтів із IV ст. ХКІНК.

Системна передопераційна підготовка з включенням лейкоферезу дала можливість знизити вміст лейкоцитів у крові у I групі пацієнтів на 19,9 %, а у II групі – на 21,2 % (p < 0,05). Відповідно до цього, у пацієнтів I групи у передопераційному періоді знизився лейкоцитарний індекс інтоксикації в 1,9 рази (p < 0,001), індекс зсуву лейкоцитів – в 1,5 (p<0,001) рази, індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів – в 1,4 (p<0,001) рази та зниження лейкоцитарного індексу – в 2,5 (p<0,001) рази. Подібна ситуація спостерігалась і в другій групі спостереження. У пацієнтів II групи у передопераційному періоді знизився лейкоцитарний індекс інтоксикації в 2,2 рази (p<0,001), індекс зсуву лейкоцитів – в 1,8 рази (p<0,001), індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів – в 1,7 рази (p<0,001) та зменшився лейкоцитарний індекс в 2,6 (p < 0,001) рази.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

Оперативне лікування, реваскуляризація, проводилось у сприятливих умовах – в умовах зниженого рівня системної запальної відповіді. Все ж хірургічне втручання сприяло росту індексів, які характеризують рівень запальної реакції. Так, в I групі пацієнтів лейкоцитарний індекс інтоксикації зростав в 1,2 ( $p < 0,05$ ) раза, а

індекс зсуву лейкоцитів, індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів та лейкоцитарний індекс – в 1,4 ( $p < 0,05$ ) раза в порівнянні із доопераційними результатами. В II групі спостереження також відмічено збільшення індексів інтоксикації, але їх ріст був менш інтенсивним, ніж у I групі спостереження (табл. 2).

Таблиця 2. Інтегральні гематологічні індекси у хворих на облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок ( $M \pm m$ )

Гематологічний індекс інтоксикації	Число обстежуваних					
	I група			II група		
	30			19		
	до лікування	п/о підготовка +лейкоферез	після хірург. лікування	до лікування	п/о підготовка +лейкоферез	після хірург. лікування
ЛПІ	1,48 ± 0,3	0,79 ± 0,21 P <sub>1</sub>	1,20 ± 0,24 P <sub>2</sub>	2,61 ± 0,33	1,19 ± 0,24 P <sub>1</sub>	1,26 ± 0,22 P <sub>2</sub>
ЛІ	0,52 ± 0,03	0,21 ± 0,03 P <sub>1</sub>	0,29 ± 0,01 P <sub>2</sub>	0,74 ± 0,07	0,29 ± 0,02 P <sub>1</sub>	0,32 ± 0,02 P <sub>2</sub>
ІЗЛ	2,65 ± 0,31	1,47 ± 0,23 P <sub>1</sub>	2,08 ± 0,26 P <sub>2</sub>	2,88 ± 0,25	1,94 ± 0,3 P <sub>1</sub> < 0,05	2,03 ± 0,3 P <sub>2</sub>
ІЛГ	3,65 ± 0,33	2,27 ± 0,28 P <sub>1</sub>	2,99 ± 0,26 P <sub>2</sub>	3,58 ± 0,13	2,78 ± 0,32 P <sub>1</sub>	3,08 ± 0,35 P <sub>2</sub>
ІСНЛ	3,97 ± 0,3	2,56 ± 0,17 P <sub>1</sub>	3,48 ± 0,17 P <sub>2</sub>	4,05 ± 0,36	2,75 ± 0,3 P <sub>1</sub>	3,02 ± 0,2 P <sub>2</sub>
ІСНМ	32,77 ± 0,54	25,51 ± 0,17 P <sub>1</sub>	30,21 ± 0,15 P <sub>2</sub>	34,81 ± 0,7	27,23 ± 2,4 P <sub>1</sub>	33,11 ± 0,3 P <sub>2</sub>
ІСЛМ	15,9 ± 0,37	10,2 ± 0,16 P <sub>1</sub>	12,27 ± 0,21 P <sub>2</sub>	17,5 ± 0,3	10,2 ± 0,21 P <sub>1</sub>	13,22 ± 0,18 P <sub>2</sub>
ІСЛЕ	20,86 ± 0,22	13,65 ± 0,28 P <sub>1</sub>	17,31 ± 1,02 P <sub>2</sub>	21,92 ± 0,4	15,2 ± 0,34 P <sub>1</sub>	19,3 ± 0,46 P <sub>2</sub>

Примітки: P<sub>1</sub> – різниця між показниками до передопераційної підготовки та після передопераційної підготовки ( $P < 0,05$ );

P<sub>2</sub> – різниця між показниками до передопераційної підготовки та післяопераційного періоду ( $P \leq 0,05$ ).

Отримані результати дослідження вказують на ефективність застосування лейкоферезу в період підготовки до оперативного лікування.

**Висновки.** Вивчення стану ендотоксемії вказувало на наростання ендогенної інтоксикації, активацію запального процесу та зниження неспецифічної ланки імунного захисту, зокрема його макрофагальної ланки та автосенсибілізацію.

Застосування запропонованої схеми профілактики та корекції розвитку реперфузійного синдрому дозволило:

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Похрип В.В., Сорока К.А., Андрейчук Ш.О. Новый подход к прогнозированию клинических исходов у больных с критической ишемией нижних конечностей // Хирургия. – 2006. – № 4. – С. 55-56.

– знизити рівень прояву системної запальної відповіді, особливо відчутно в поопераційному періоді;

– знизити рівень показників ендогенної інтоксикації у післяопераційному періоді.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

Надалі планується поглиблення вивчення впливу синдрому системної запальної відповіді на перебіг хронічної критичної ішемії, розробка методів корекції.

2. Lefer D.J., Scalia R., Campbell B. et al. Peroxynitrite inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against ischemia-reperfusion injury in rats // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol.99. – P. 684-691.



Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

3. Blann A.D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2000. – Vol. 11, № 7. – P. 623-630.

4. Гавриленко А.В., Шабалтас Е.Д. Состояние микроциркуляции при реперфузионном синдроме после реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей // Хирургия. – 2003. – № 2. – С. 62.

5. Ciuffetti G., Pasqualini L., Lombardini R., Mannarino E. Role of leucocytes in critical limb ischaemia // International Angiology. – 2005. – Vol. 14, № 1. – P. 179.

6. Blann A.D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2000. – Vol. 11, № 7. – P. 623-630.

## LEYKOFEREZ IN THE PROPHYLAXIS OF SYNDROME OF SYSTEM INFLAMMATORY ANSWER

©L.Ya. Kovalchuk, I.K. Venger, O.A. Yakymchuk, I.V. Chepil

*Terнопil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

SUMMARY. The article shows dynamic of systemic inflammatory response data and endotoxycosis data in patient with atherosclerotic obliteration of arteries undergoing leukopheresis before the surgical treatment. It was established positive effect of leukopheresis procedures in decreased signes of systemic inflammatory response.

KEY WORDS: systemic inflammation response syndrome, leukopheresis, obliterative atherosclerosis.

УДК 616.33-006.06-018

## ВПЛИВ СТРОМАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА НА ІНВАЗИВНІ ЯКОСТІ РАКУ ШЛУНКА

©І.А. Колеснікова, Р.Б. Кондратюк, Н.М. Сургай

*Донецький національний медичний університет імені М. Горького*

РЕЗЮМЕ. На 194 випадках раку шлунка вивчали особливості строми, клітинної інфільтрації у різних типах раку та при різних макроскопічних формах його. Є зв'язок між макроскопічною формою пухлин та кількістю строми в них, в майже 50 % випадків з нехарактерною для даного типу пухлин макроскопічною формою (інфільтрату для кишкового типу та виразки для дифузного типу) зустрічається і нетиповий вміст строми у пухлині. На кількість строми можуть впливати клітини інфільтрату та особливо макрофаги, що, мабуть, обумовлює їх зв'язок з макроскопічною формою раку шлунка та призводить до посилення інвазивних властивостей. Частота інвазії судин у пухлині залежить як від гістологічного типу раку, збільшується від кишкового типу (20,3 %) до дифузного типу (34,7 %) й змішаного (43,3 %), так і від макроскопічної форми раку шлунка, зростаючи від вузла (12,9 %) до інфільтративної форми (37 %).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: рак шлунка, строма, клітинна інфільтрація, інвазія.

**Вступ.** Рак шлунка залишається однією з частих причин онкологічної смертності (10,4 %) і за цим показником рак шлунка поступається лише раку легень [5]. Тому вивчення морфології раку шлунка, факторів, що впливають на інвазивну активність різних типів раку шлунка, залишається актуальним на сучасному етапі.

**Мета дослідження** – встановлення співвідношень між кількістю строми, виразністю клітинної інфільтрації та інвазивністю при різних типах і макроскопічних формах раку шлунка.

**Матеріал і методи дослідження.** Матеріалом для дослідження були шлунки від 194 хворих на рак шлунка, серед яких 95 випадків (48,9 %) дифузного типу, 69 випадків (35,6 %) кишкового типу та 30 випадків (15,5 %) змішаного типу. Парафінові зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Для вияву колагенових волокон користувались фарбуванням пікрофуксином за ван Гізоном. Функційна активність клітинного

інфільтрату в стромі визначалась виявленням активності кислій фосфатази, естерази методом азосполучення та активності пероксидази з діамінобензидином у поліморфноядерних лейкоцитах.

**Результати й обговорення.** Проведені дослідження показали, що більшість раку шлунка дифузного типу мала будову поліморфноклітинного раку з перснеподібними клітинами (41 %), інколи спостерігались ділянки низькодиференційованої аденокарциноми, солідного або слизового раку. Кишковий тип раку у 28,6 % мав будову тільки високодиференційованої аденокарциноми, тоді як в інших випадках (71,4 %), крім того, на окремих ділянках був нижчий ступінь диференціювання, навіть недиференційованої карциноми (25 спостережень) в зоні інвазії, що розцінено як результат прогресування пухлини. Змішаний тип раку шлунка за гістологічною будовою частіше мав поєднання аденокарциноми різного ступеня диференціювання з недифе-

ренційованим поліморфноклітинним, перснепо-дібним або солідним раком.

У всіх випадках дифузного типу раку шлунка пухлина у слизовій оболонці мала низьку кількість стромы. У підслизовій основі, м'язовому та субсерозному шарі у переважній більшості випадків стромы було багато (97,2 %). Строма була із значною кількістю фібробластів та помірним накопиченням колагену в ній. Від малої до помірної кількості стромы у пухлині частіше зустрічалась при екзофітних формах раку шлунка кишкового типу (95 %) та змішаного типу (100 %). Серед кишкового типу раку шлунка, що мав нетипову макроскопічну форму (ендофітний ріст), висока кількість стромы була у 55,6 % випадків. Строма представлена молодою волокнистою сполучною тканиною з великим числом фібробластів та фіброцитів, інколи молодих фібробластів або міофібробластів.

Іноді при раку шлунка дифузного типу, зрідка змішаного типу серед великої кількості стромы пухлинні клітини набували витягнутої форми з відростками, нагадуючи фібробласти, однак з великими гіперхромними ядрами, PAS-позитивним секретом у цитоплазмі. Є літературні дані, що всі інвазивні клітинні лінії раку шлунка мають довгі цитоплазматичні відростки, тоді як неінвазивні клітини експресують короткі відростки й є круглішими [6]. Інвазивні, метастатичні можливості клітин раку молочної залози та раку шлунка пов'язані з появою множинних випинань клітинної поверхні, з утворенням псевдоподій [9]. Нарешті, в умовах культури тканин у раку сечового міхура можлива трансформація епітеліальних пухлинних клітин у рухомі фібробластоподібні клітини [1]. Такі клітини з експресією фактора зростання фібробластів-1 демонстрували інвазивні, ангіогенні якісні показники. Мабуть, і у нашому матеріалі наявність пухлинних клітин з відростками є показником зростання інвазивних властивостей.

За даними літератури, кількість стромы у пухлині залежить від двох протилежних процесів: її новоутворення та лізису. На процеси новоутворення стромы впливають фактори росту фібробластів FGF, які виробляють клітини пухлини, а також ендотеліальні клітини, фібробласти [11]. Рецептори до FGF визначаються у 60 % пухлинних клітин, а також ендотеліальних клітин [11].

У дифузному раку шлунка частіше зустрічається експресія FGF2 (57 %), ніж у кишковому (22 %) [10], у дифузному типі частіше спостерігається ампліфікація гена FGF2 та його рецептора K-sam [3, 10]. Це вірогідно складає передумови для інтенсивного строמוутворення у дифузному раку шлунка з виразним інвазивним ростом. FGF2 та його рецептор частіше експе-

суються у раках з інвазією серози, метастазуванням у лімфатичні вузли та гіршим виживанням [11].

Лізис екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) стромы звершується за рахунок систем матриксних металопротеїназ (ММР) та активації плазміногену урокіназного типу uPA, ці ензими сприяють інвазії пухлинних клітин [7]. Частота uPA, ММР-9 та ММР-1 у стромі нижче у дифузному раку в порівнянні з кишковим типом [11]. ММР-9 корелює з інвазією у лімфатичні судини та метастазуванням у лімфовузли вже у ранньому, внутрішньослизовому раку [8]. Меншість лізису ЕЦМ у дифузному раку може пояснювати більшу кількість стромы у ньому та свідчить про інший механізм інвазії, ніж у кишковому типі.

Запалювальна та імуноклітинна інфільтрація стромы у більшості випадків кишкового типу раку (78,3 %) була різкою або помірною до значної виразності в центрі та різкою по периферії пухлини, в останніх – слабкою до помірної. При дифузному типі раку у більшості випадків (77,6 %) клітинна інфільтрація була слабкою або слабкою до помірної і рідко помірною до виразної. У випадках кишкового типу раку, зростаючого інфільтративно, клітинна інфільтрація була слабкою, посилювалась на межі пухлини до помірної, як при дифузному раку. При дифузному типі раку що росте екзофітно, у більшості випадків (63,2 %) клітинна інфільтрація була слабкою до помірної, як і в інших випадках дифузного раку, але в 7 випадках (36,8 %) помірною й різкою що, схоже за цією ознакою з раком шлунка кишкового типу.

Гістохімічна оцінка активності ензимів у клітинах інфільтрату виявила деяку різницю у випадках раку шлунка кишкового та дифузного типів, а також екзофітно та ендоефітно зростаючих пухлинах. За частотою клітинний інфільтрат з активністю кисневої фосфатази, яка найчастіше знаходиться у макрофагах, не має значної різниці між кишковим, дифузним та змішаним раком шлунка, однак є тенденція до більш частішої присутності активної кисневої фосфатази в екзофітних пухлинах (64,7 %) у порівнянні з ендоефітними (54,3 %). Різниця між екзофітними та ендоефітними пухлинами стає значною при оцінюванні активності естерази. Це, певно, свідчить, крім того, й про різницю фракцій макрофагів при цих формах росту раку шлунка.

Макрофаги є головним джерелом активатора плазміногену урокіназного типу, а також матриксних металопротеїназ, експресують МТ 1-ММР (мембранозний тип матричної металопротеїнази) й таким чином можуть брати участь в інвазивних процесах, знижувати відкладання колагену у стромі [2, 6]. Також можливим джерелом колагенази та еластази можуть бути поліморфноядерні лейкоцити [4], які ведуть до лізису ЕЦМ,

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики але можлива їх участь і у загибелі пухлинних клітин.

Частота інвазії судин у пухлині залежить як від гістологічного типу раку, збільшується від кишкового типу (20,3 %) до дифузного типу (34,7 %) й змішаного (43,3 %), так і від макроскопічної форми раку шлунка, зростаючи від вузла (12,9 %) до інфільтративної форми (37 %).

**Висновки.** 1. Існує зв'язок між макроскопічною формою пухлин та кількістю строми в них.

2. При нехарактерній макроскопічній для даного типу раку шлунка формі зустрічається і нетиповий вміст строми у пухлині.

3. На кількість строми впливають також клітини інфільтрату та особливо макрофаги, що, мабуть, обумовлює їх зв'язок з макроскопічною

формою раку шлунка та призводить до посилення інвазивних властивостей.

4. Частота інвазії судин у пухлині залежить як від гістологічного типу раку, збільшуючись від кишкового типу (20,3 %) до дифузного типу (34,7 %) змішаного (43,3 %), так і від макроскопічної форми раку шлунка, зростаючи від вузла (12,9 %) до інфільтративної форми (37 %).

**Перспективи подальших досліджень.** Зважаючи на те, що епітелій і строма мають двосторонній вплив, в подальшій роботі будуть досліджені особливості епітеліально-мезенхімальної трансформації в різних типах раку шлунка та її вплив на синтез екстрацелюлярного матриксу та біологічну поведінку пухлини.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Аничков Н.М. Новое в учении об инвазии опухолевых клеток [Текст] / Н.М. Аничков // Архив патологии. – 2004. – Т. 66, № 1. – С. 59-62.

2. Валецький В.Л. Стан клітинного імунітету у хворих на рак шлунка залежно від поширеності пухлини [Текст] / В.Л. Валецький // Онкологія. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 268-270.

3. Коган Е.А. Автономный рост и прогрессия опухолей [Текст] / Е.А. Коган // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 45-49.

4. Маянский А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге [Текст] / А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский // Новосибирск : Наука, 1983. – 283 с.

5. Портной Л.М. Современная лучевая диагностика рака желудка [Текст] / Л.М. Портной, В.Т. Ивашкин, И.А. Казанцева и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – № 3. – С. 22-43.

6. Almholt K. Stromal cell involvement in cancer / K. Almholt, M. Johnsen // Recent Results. Cancer. Res. – 2003. – Vol. 162. – P. 31-42.

7. Bando E. Immunohistochemical study of MT-MMP tissue status in gastric carcinoma and correlation with survival

analyzed by univariate and multivariate analysis / E. Bando, Y. Yonemura, Y. Endou [et al.] // Oncol. Res. – 1998. – Vol. 5, № 6. – P. 1483-1488.

8. Kabashima A. Clinicopathological features and overexpression of matrix metalloproteinases in intramucosal gastric carcinoma with lymph node metastasis / A. Kabashima, Y. Maehara, Y. Kakeji [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2000. – Vol. 6, № 9. – P. 3581-3584.

9. Koo T.H. Syntenin is overexpressed and promotes cell migration in metastatic human breast and gastric cancer cell lines / T.N. Koo, J.J. Lee, E.M. Kim [et al.] // Oncogene. – 2002. – Vol. 13, № 21 (26). – P. 4080-4088.

10. M. Jang Dual-color fluorescence imaging distinguishes tumor cells from induced host angiogenic vessels and stromal cells / M. Jang, Li. Lingna, P. Jiang [et al.] // Anti Cancer- 2003. – Vol. 100, № 24. – P. 14259-14262.

11. Migita T. Differing expression of MMPs-1 and -9 and urokinase receptor between diffuse- and intestinal-type gastric carcinoma / T. Migita, E. Sato, K. Saito [et al.] // Int. J. Cancer. – 1999. – Vol. 19, № 84(1). – P. 74-79.

## INFLUENCE OF STROMAL COMPONENT ON INVASIVE PROPERTIES OF GASTRIC CANCER

©I.A. Kolesnikova, R.B. Kondratyuk, N.M. Surgay

Donetsk National Medical University by M. Horky

**SUMMARY.** On 194 cases of gastric cancer studied particularities of stroma, cellular infiltration in different types and macroscopical forms of cancer. There is a relationship between macroscopical form of tumors and amount of stroma in them. Nearly in a half of cases with non-speg for given type of tumors macroscopical form (infiltration for intestinal type and ulcers for diffusive type) atypical stroma content in tumors occurs. On quantity of stroma the infiltration cells can influence and, particularly, macrophages that, probably, causes their relationship with macroscopical form of gastric cancer. The frequency of vessel intestation in tumor depends on both histological type of cancer, increases from intestinal type (20,3 %) to diffusive type (34,7 %) and mixed (43,3 %) and macroscopic form of stroma cancer, growing up from the node (12,9 %) to infiltration form (37 %).

**KEY WORDS:** gastric cancer, stroma, cellular infiltration, infestation.

## МОРФОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ТЯЖКИХ ТРАВМАТИЧНИХ УШКОДЖЕНЬ СЕЛЕЗІНКИ

© **І.В. Колосович, С.В. Лагода, В.О. Красовський, С.О. Бутирін,**

**І.В. Ганоль, В.В. Сичов, Ю. Малай**

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця*

*МКЛ № 4, Київ*

**РЕЗЮМЕ.** При морфологічному дослідженні встановлено, що від артерій II порядку до місця їх дихотомічного ділення відходять дрібні гілки, що кровопостачають навколишні тканини та беруть участь в утворенні артеріовенозних комплексів, розташованих під капсулою селезінки. Підтверджено існування парагілярних артерій, які проникають через капсулу селезінки та живлять прилеглі до неї ділянки паренхіми. Це послужило підґрунтям до розробки органозберігаючого методу хірургічного лікування тяжких травматичних пошкоджень селезінки, який дозволив покращити результати лікування на 32,85 %.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** селезінка, тяжкі травматичні ушкодження, гістологія, органозберігаюче втручання.

**Вступ.** Ушкодження селезінки при травмі живота посідають третє місце після ушкоджень кишечника і печінки, і становлять від 18,5 до 30 % серед усіх органних ушкоджень [6]. Тактика та спосіб оперативного лікування хворого з травмою селезінки визначається ступенем травматичного пошкодження, станом пацієнта під час операції, супутньою патологією. У випадку видалення цього важливого органа порушується імунологічний гомеостаз і виникає комплекс важких патологічних змін – постспленектомічний гіпоспленізм (ПСГС) або постспленектомічний синдром, проявами якого у ранньому післяопераційному періоді є підвищена сприйнятливність до хірургічних інфекцій, легенево-плевральних ускладнень; у віддаленому періоді – астеничний синдром, зниження антимікробної та антибластотної резистентності, і як вкрай важка форма – миттевий сепсис. У хворих, які перенесли спленектомію, частота даних ускладнень складає 20,0-36,8 %, а летальність від них – 1,4-10,2 % [3]. У той же час відмічається, що видалення 90 % органа за умови збереження магістрального кровотоку не призводить до розвитку ПСГС [9]. Виходячи з цього, на сьогодні органозберігаюча тактика в хірургічному лікуванні ушкоджень селезінки є пріоритетною, однак частота виникнення ускладнень під час операції та в післяопераційному періоді залишається високою.

На сучасному етапі використовують різні методи гемостазу при травматичних пошкодженнях селезінки: спленорафію з різними видами швів (звичайні, 8-подібні з використанням хромованого кетгуту, вікрилу, прокладок із тефлону); желатинову губку з тромбіном, фібринну плівку, пластину “Тахокомб”; використання автодермальних клаптів, спеціального клею, тампонаду ран клаптем великого сальника; коагуляцію лазерними променями; накладання апарата УКЛ; емболізацію селезінкової артерії; різні види анатомічних чи атипичних резекцій селезінки; гете-

ротопічну автотрансплантацію тканини селезінки (ГАТС) тощо. Однак далеко не всі перераховані методи можуть використовуватись при травматичних ушкодженнях селезінки IV-V ступенів. При значних деструктивних ураженнях паренхіми селезінки та вираженій кровотечі метою операції є поєднання надійного гемостазу зі збереженням частини функціонуючої паренхіми. Тому при травмах селезінки IV-V ст. існуючі операції можливо умовно поділити на дві групи: 1) зі збереженням часткового центрального або колатерального кровотоку (анатомічна, атипична резекція селезінки) [5]; 2) з блокуванням останнього (ГАТС) [2].

Недоліками операцій першої групи є те, що для їх виконання необхідна досить велика морфологічно цілісна ділянка паренхіми селезінки з достатньою васкуляризацією, а при значних травматичних ушкодженнях селезінки така ділянка наявна вкрай рідко. Слід відмітити відсутність достовірних способів інтраопераційного визначення достатньої для нормального функціонування васкуляризації збереженої ділянки паренхіми селезінки. Крім того, згідно з літературними даними, при застосуванні цих втручань, за умови достатньої васкуляризації залишеної паренхіми, не завжди вдається досягти надійного гемостазу, що призводить до розвитку в післяопераційному періоді ускладнень (рецидиву кровотечі та ПСГС в 22 % випадків) [4].

Недоліками ГАТС є повільна регенерація структур пульпи селезінки, пов'язана з проростанням капілярів із навколишніх тканин, та розвиток ретикулярної тканини, заповненої еритроцитами (аналог червоної пульпи, при цьому елементи білої пульпи відсутні), а також висока вірогідність відторгнення трансплантатів внаслідок відсутності їх васкуляризації та їх некроз, що підвищує загрозу розвитку гнійно-септичних ускладнень та ПСГС в умовах невідкладної хірургії до 30 % [1].

Згідно з літературними даними, не існує способу операції у хворих на травматичні пошкодження селезінки IV-V ступенів, який би враховував особливості магістрального кровотоку селезінки. І дотепер при тяжких пошкодженнях селезінки методом вибору залишається спленектомія.

**Мета дослідження** – покращання результатів хірургічного лікування хворих з тяжкими травматичними пошкодженнями селезінки на основі морфологічного обґрунтування способу оперативного втручання.

**Матеріал і методи дослідження.** Передумовою для розробки даної операції стало морфологічне дослідження воріт селезінки та її кровопостачання на рівні артерій I та II порядків на 15 трупах. Дослідження проводили за загальноприйнятою методикою патологоанатомічного розтину за методом Шора. Виділяли селезінку одними блоком зі збереженням її воріт, жирової клітковини та судин воріт, проксимальної частини зв'язок селезінки. Препарували ворота селезінки з виділенням місця ділення артерії I порядку та входження артерії II-го порядку в капсулу селезінки, простежували подальший хід судини в паренхімі органа до місця наступного її ділення. Гістологічне дослідження воріт селезінки починали з висічення макропрепарату на межі капсули селезінки та жирової тканини воріт селезінки в межах так званої “безсудинної” зони (тобто на відстані від місця входження селезінкових судин в паренхіму селезінки) розміром 1×1,5 см, з наступним фіксуванням його 10 % нейтральним формаліном та забарвленням гематоксилін-еозином, пікринфуксином за Гізеном.

Згідно з запропонованою Американською асоціацією хірургічної травми (1994) класифікацією травматичних ушкоджень селезінки, за період з 2006 по 2008 рр. в клініці кафедри хірургії № 2 НМУ імені О.О. Богомольця лікувалося 13 хворих з травматичними ушкодженнями селезінки IV-V ступенів, з них чоловіки склали 76,9 %, жінки 33,1 %. Вік хворих коливався від 20 до 68 років, в середньому складаючи  $39,94 \pm 10,92$  років. В трьох випадках (23,07 %) було виконано субтотальну резекцію органа з укриванням площини зрізу пластиною “Тахокомб”, в інших (76,93 %) – субтотальну резекцію з викроюванням 2-3 “муфтоподібних” ділянок селезінки до 1 – 1,5 см у діаметрі навколо місць входження гілок II порядку в паренхіму органа та лігуванням цих судин дистальніше “муфт”.

Останній спосіб здійснюється таким чином. Після розсічення шлунково-ободової зв'язки виділяють початковий надпанкреатичний відділ селезінкової артерії, виконують тимчасове лігування стовбура селезінкової артерії, мобілізують селезінку, проводять спленектомію з викроюван-

ням 2-3 муфтоподібних ділянок селезінки до 1 – 1,5 см у діаметрі навколо місць входження гілок II порядку в паренхіму органа та лігуванням цих судин дистальніше викроєних “муфт” з наступним вкриванням їх складкою парієтальної очеревини. Контроль гемостазу здійснюють після зняття тимчасової лігатури зі стовбура селезінкової артерії.

Умовою для виконання даного оперативного втручання є наявність невеликої неушкодженої ділянки паренхіми у воротах органа, проти-показанням – ушкодження судинної ніжки селезінки.

Результати лікування порівнювали з результатами після стандартної спленектомії (контрольною групою).

**Результати й обговорення.** В результаті макроскопічного дослідження було виявлено, що середня довжина артерій II порядку складає  $1,3 \pm 0,22$  см. При цьому від артерії II порядку відходять дрібні гілки, які беруть участь у створенні артеріовенозних комплексів, розташованих під капсулою селезінки (рис. 1).

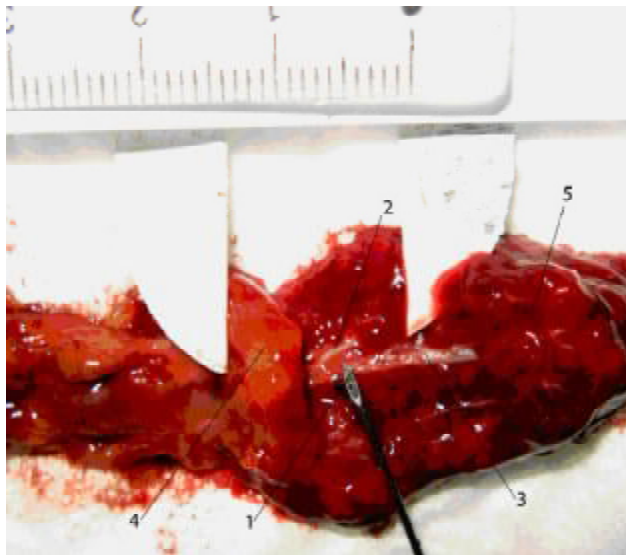


Рис. 1. Макропрепарат артеріальних судин селезінки II-го порядку, де: 1 – власна артерія II порядку; 2 – дрібна гілка, що відходить від артерії II порядку; 3 – місце дихотомічного ділення артерії на III порядок; 4 – капсула селезінки; 5 – паренхіма селезінки.

При гістологічному дослідженні цієї ділянки паренхіми селезінки було підтверджено існування парагиллярних гілок, що проникають через капсулу селезінки і кровопостачають прилягаючі до неї ділянки паренхіми. Їх походження приписують магістральним гілкам селезінкової артерії [8]. В результаті дослідження нами були виявлені артерії, діаметр яких складав  $0,56 \pm 0,08$  мм. Слід зазначити, що розміри цих судин значно переважають розміри капілярних судин, які

розвиваються при ГАТС та супроводжують регенерацію органа [7]. Особливості кровотоку на межі капсули селезінки та жирової тканини її воріт (на відстані від місця вхоження селезінкових судин в паренхіму селезінки) представлені на рисунку 2.

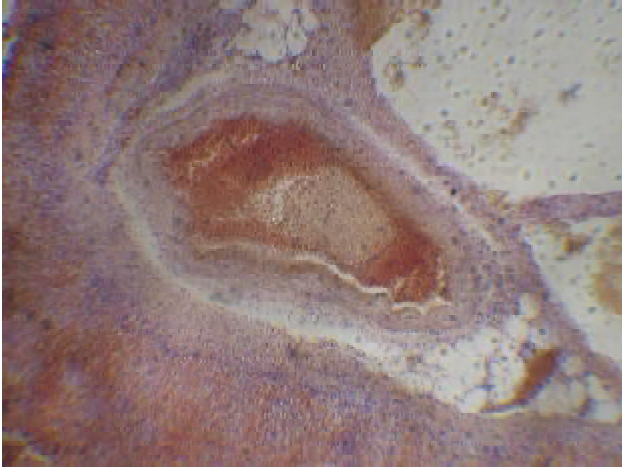


Рис. 2. Паренхіма селезінки, розташована на межі з її капсулою (судина артеріального типу з явищами гіалінозу та стенозування її просвіту; атрофія фолікулів селезінки, повнокрів'я червоної пульпи та венозних синусів). Забарвлення гематоксилін-еозином,  $\times 50$ .

Таким чином, виходячи з отриманих даних, паренхіма на ділянці воріт селезінки кровопостачається за рахунок додаткових малих судин артеріального типу, що відходять від гілок селезінкової артерії I порядку, та дрібних артеріальних гілок, які відходять від артерії II та беруть участь в утворенні артеріовенозних комплексів, розташованих під капсулою селезінки.

Отримані дані послужили підґрунтям до розробки описаного вище способу оперативного втручання у хворих з травматичними пошкодженнями селезінки IV-V ступенів. Збереження частини селезінки у ділянці її воріт є наявним в переважній більшості випадків травматичного ушкодження селезінки. Це робить можливим застосування запропонованого способу в ситуаціях, коли внаслідок виражених, значних травматичних пошкоджень паренхіми селезінки IV-V ступенів виконання резекції не є можливим, а виконання типової спленектомії унеможливує відновлення втрачених функцій цього органа.

Було відмічено певні відмінності у клінічному перебігу післяопераційного періоду між хворими, у яких були застосовані органозберігаючі методики, та контрольною групою (виконувалася стандартна спленектомія). При дослідженні контрольної групи в одного хворого (14,28 %) ранній післяопераційний період був ускладнений розвитком нагноєння післяопераційної рани, у двох хворих (28,57 %) відмічались тривалий

субфебрилітет та часте виникнення гострих респіраторно-вірусних інфекцій протягом року. Прояви ПСГС у хворих, що були оперовані із застосуванням органозберігаючих методик, в ранньому та віддаленому післяопераційному періоді (протягом одного року), були відсутні.

При вивченні лабораторних даних динаміка показників формених елементів крові незалежно від методу операції свідчила про розвиток імуносупресії, що поглиблювалась пропорційно до вихідного ступеня тяжкості оперованих пацієнтів. Слід зазначити про певні відмінності у відносній кількості лімфоцитів, яких у хворих зі збереженою тканиною селезінки було вірогідно більше ( $28 \pm 2$  %), ніж у хворих після спленектомії ( $20 \pm 1$  %). Найбільш істотна відмінність відзначалась у кількості Т-лімфоцитів, що до 30 доби у хворих зі збереженою тканиною селезінки була достовірно вища ( $65 \pm 3$  % порівняно з  $40 \pm 3$  %). Відносна кількість В-лімфоцитів у хворих, яким виконувалися органозберігаючі методики, виявилася більш високою на  $14 \pm 1$  і  $30 \pm 2$  добу після операції. При аналізі показників гуморального імунітету: на 7-му та 30-ту добу після оперативних втручань вміст IgG та IgM у хворих зі збереженою тканиною селезінки виявився істотно вищим, ніж у хворих, яким була виконана спленектомія, і складав відповідно у хворих основної групи  $10,0 \pm 1,0$  г/л та  $1,2 \pm 0,6$  г/л, контрольної –  $6,0 \pm 0,5$  г/л та  $0,6 \pm 0,3$  г/л. Незмінно високим, незалежно від частоти ускладнень та терміну післяопераційного періоду, залишався рівень тромбоцитів у хворих після спленектомії –  $420,2 \pm 18,8 \times 10^9$ /л.

**Висновки.** 1. При макроскопічному дослідженні встановлено, що до місця дихотомічного ділення артерій II порядку від них відходять дрібні гілки, що кровопостачають навколишні тканини та беруть участь в утворенні артеріовенозних комплексів, розташованих під капсулою селезінки.

2. Гістологічне дослідження підтвердило точку зору щодо існування парагілярних артерій, що проникають через капсулу селезінки та кровопостачають прилеглі до неї ділянки паренхіми.

3. Запропонований органозберігаючий метод хірургічного лікування травматичних пошкоджень селезінки дозволяє зберегти функціонуючу паренхіму органа навіть при тяжких ушкодженнях селезінки IV-V ступеня, що дає змогу уникнути розвитку ПСГС та покращити результати хірургічного лікування на 32,85 %.

4. Збереження ділянок паренхіми селезінки з активним кровотоком створює умови для подальшої регенерації органа (збільшення площі тканини на 20 % через 2 місяці) та відновлення його функції.

**Перспективи подальших досліджень.** Дослідження структурних основ при травматичних ушкодженнях селезінки є основою для ви-

конання операційних втручань та пошуку нових методик і техніки виконання хірургічних маніпуляцій на селезінці.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Апарцин К.А., Григорьев Е.Г., Панасюк А.И. Осложнения аутотрансплантации ткани селезенки // Сиб. мед. журнал. – 1999. – № 1. – С. 10-13.

2. Доманський О.Б. Діагностика та лікування травматичних пошкоджень селезінки у дітей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. – К., 2008. – 19 с.

3. Крижанівський В.В. Діагностика і методи хірургічного лікування ушкоджень селезінки // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 4(84). – С. 43-45.

4. Маховский В.З., Николаев А.В., Маховский В.В. Анатомическая резекция селезенки в эксперименте // Хирургия. – 2001. – № 2. – С. 27-31.

5. Миниинвазивные, сохраняющие и замещающие селезенку оперативные пособия: возможности, результаты и перспективы / В.М. Тимербулатов, Р.Р. Фа-

язов, Ш.В. Тимербулатов и др. // Анналы хирургии. – 2007. – № 1. – С. 39-43.

6. Трутяк І.Р., Луць Я.М., Трутяк Р.І. Пошкодження селезінки: спленектомія, органозберігальна операція чи консервативне лікування? // Шпитальна хірургія. – 2006. – № 1. – С. 23-27.

7. Apartsin K.A. Pathogenic mechanisms of development of postoperative hyposplenism and methods of their management / K.A. Apartsin // Bulletin of the International Scientific Surgical Association. – 2006. – Vol. 1, № 2. – P. 10-11.

8. Cortes J.A. Arterial segmentation in the spleen / J.A. Cortes, L. Gomez Pellico // Surg. Radiol. Anat. – 1988. – Vol. 10, № 3. – P. 323-332.

9. Kimber C. Elective partial splenectomy in childhood / C. Kimber, L. Spitz, D. Drake [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 1998. – Vol. 33, № 6. – P. 826-829.

## MORPHOLOGICAL SUBSTANTIATION OF SURGICAL TREATMENT OF SEVERE TRAUMATIC DAMAGES OF SPLEEN

©I.V. Kolosovych, S.V. Lahoda, V.O. Krasovsky, S.O. Butyrin, I.V. Hanol, V.V. Sychov, Yu. Malay

*National Medical University by O.O. Bohomolets*

*City Clinical Hospital № 4, Kyiv*

**SUMMARY.** It has been established at morphological research that to the place of dichotomic division of arteries of the 2-nd order move away small branches which supply with blood surrounding tissues and they take part in formation of arteriovenous complexes, located under the capsule of spleen. Existence of paragillar arteries, penetrating through the capsule of spleen and nourishing the adjoining to it areas of parenchima is confirmed. It served the ground for development of organ-saving method of surgical treatment of severe traumatic damages of spleen, which allowed to improve the results of treatment by 32,85 %.

**KEY WORDS:** spleen, severe traumatic damages, histology, organ-saving intervention.

УДК 612.398.132-099:546.47/.56+547.262]-092.9

## ВПЛИВ КАРНІТИНУ ХЛОРИДУ НА ПОКАЗНИКИ ПРОТЕЇНАЗО-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ ЗА УМОВИ ГОСТРОГО АЛКОГОЛЬНОГО ОТРУЄННЯ НА ТЛІ ІНТОКСИКАЦІЇ СОЛЯМИ КАДМІЮ ТА СВИНЦЮ

©І.Я. Криницька, М.І. Марущак, О.В. Лазарчук, А.Є. Мудра, С.І. Яворська, Г.Г. Габор

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

**РЕЗЮМЕ.** Досліджено комплексний вплив етанолу, кадмію хлориду та свинцю ацетату на показники протеїназо-інгібіторної системи у щурів. Встановлено, що в умовах впливу вищевказаних ксенобіотиків спостерігається достовірне збільшення протеолітичної активності крові на тлі пригнічення інгібіторного потенціалу. Введення карнітину хлориду зумовило покращення показників протеїназо-інгібіторної системи в крові отруєних тварин. **КЛЮЧОВІ СЛОВА:** етанол, протеоліз, важкі метали,  $\alpha_1$ -інгібітор протеїназ,  $\alpha_2$ -макроглобулін, корекція, карнітину хлорид.

**Вступ.** Відомо, що активація процесів протеолізу є важливою ланкою в патогенезі захворювань різних органів [13]. У медичній літературі часто трапляються повідомлення про роль

системи протеолізу при різних патологіях [7, 8, 9], однак досліджень, у яких би протеолітична активність крові зіставлялась з показниками інгібіторів протеїназ за умови комбінованих токсичних уражень печінки, у доступній нам літературі ми не зустрічали.

Крім того, на сьогодні активно ведеться пошук нових засобів корекції екзогенних токсикозів. Використання в даному випадку традиційної медикаментозної терапії далеко не завжди корисне внаслідок зростання частоти алергічних захворювань та станів, відносної токсичності та їх неефективності при тривалій дії хімічних факторів, у т. ч. і незначної інтенсивності [4].

Цікавим та перспективним, на наш погляд, напрямком корекції є застосування L-3-окси-4-триметил-амінобутирату (L-карнітину) [3]. Карнітину хлорид – препарат метаболічної терапії, який має антиоксидантні, антигіпоксичні властивості, стимулює біоенергетичні процеси [2, 12, 14]. Показано також, що беручи участь в процесах трансметилювання, карнітин стимулює біосинтез білка, у зв'язку з цим використовується як анаболічний засіб нестероїдної природи [1].

**Мета дослідження** – вивчити вплив карнітину хлориду на динаміку показників протеїназо-інгібіторної системи у тварин з гострим алкогольним отруєнням на тлі інтоксикації солями кадмію та свинцю.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліди проводили на білих статевозрілих щурах-самцях масою 180-200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію.

Токсичне ураження важкими металами викликали шляхом внутрішньошлункового введення тваринам водного розчину кадмію хлориду в дозі 3,3 мг/кг маси тіла ( $0,05 LD_{50}$ ) та свинцю ацетату в дозі 11 мг/кг ( $0,05 LD_{50}$ ) протягом 30 днів [6].

Гостре алкогольне отруєння моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення етанолу, який попередньо розводили в 0,9 % розчині натрію хлориду, з розрахунку 12,5 мл 40 % розчину етанолу на 1 кг маси [15] на 31-й день експерименту. Інтактним тваринам вводили відповідну кількість 0,9 % розчину натрію хлориду.

З метою корекції викликаних порушень внутрішньоочеревинно вводили фармакопейний 20 % розчин карнітину хлориду, попередньо розведений у 10 разів ізотонічним розчином натрію хлориду, щодоби в дозі 50 мг/кг у всі дні проведення експерименту [11].

Піддослідних щурів поділили на 3 групи: I – інтактні; II – уражені кадмію хлоридом, свинцю ацетатом та етанолом.; III – уражені кадмію хлоридом, свинцю ацетатом та етанолом, яким про-

водилась корекція токсикозу карнітину хлоридом. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом на третю, п'яту та сьому доби від моменту припинення ураження згідно з правилами Європейської конвенції про гуманне ставлення до лабораторних тварин [16]. Дослідженню підлягала плазма крові.

Протеолітичну активність плазми крові (ПАК) визначали за лізисом азоальбуміну (розпад низькомолекулярних білків), азоказеїну (розпад високомолекулярних білків) та азоколу (розпад колагену) ("Simko Ltd", Україна) [10]. Вміст  $\alpha_1$ -інгібітора протеїназ ( $\alpha_1$ -ІП) та  $\alpha_2$ -макроглобуліну ( $\alpha_2$ -М) визначали з використанням N-бензоіл-DL-аргінін-пара-нітроаніліду (БАПНА) за методом К.М. Веремеєнка [5].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з визначенням t-критерію Стьюдента.

**Результати й обговорення.** Аналіз результатів дослідження (табл. 1) показав, що при гострому алкогольному отруєнні на тлі інтоксикації солями кадмію та свинцю протеолітична активність плазми крові (ПАК) лінійно зростала, по відношенню як до дрібнодисперсних та великодисперсних білків, так і до основної речовини сполучної тканини – колагену, протягом усіх днів експерименту. Максимальна величина протеолітичної активності спостерігалась на 7-й день з моменту припинення дії токсичних агентів і становила стосовно норми відповідно 293, 250 і 251 %. Паралельно із збільшенням ПАК інгібіторний потенціал крові знижувався, так концентрація  $\alpha_1$ -ІП зменшилась в 1,5 раза, а  $\alpha_2$ -М – в 1,4 раза відносно інтактних тварин.

Введення карнітину хлориду зумовило суттєве зниження протеолітичної активності крові. Так, інтенсивність лізису низькомолекулярних білків достовірно знизилась на 30 % відносно уражених тварин вже на 3-тю добу експерименту. Проте найкращий ефект від введення карнітину хлориду ми спостерігали на 7-му добу експерименту, коли лізис азоальбуміну зменшився на 42 %. Деградація високомолекулярних протеїнів після корекції карнітину хлоридом також достовірно зменшувалась впродовж всіх днів і на 7-му добу експерименту становила 63 % від рівня уражених тварин. Щодо колагенолітичної активності крові, то на 7-му добу експерименту вона становила 65,7 % від рівня уражених тварин.

Як показали наші дослідження, введення карнітину хлориду не лише сприяло зниженню протеолітичної активності крові, але й зумовило виражене підвищення концентрації інгібіторів протеїназ у крові уражених щурів.

Введення карнітину хлориду сприяло підвищенню вмісту  $\alpha_2$ -макроглобуліну протягом всіх днів експерименту. Так, його концентрація на 3-тю



Таблиця 1. Динаміка показників протеолітичної активності плазми крові та інгібіторів протеолізу щурів з гострим алкогольним отруєнням на тлі інтоксикації кадмію хлоридом та свинцю ацетатом та за корекції карнітину хлоридом ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )

Показник	Група тварин						
	інтактні, n=6	уражені етанолом, кадмію хлоридом та свинцю ацетатом			корекція карнітину хлоридом		
		3 доба n=6	5 доба n=6	7 доба n=6	3 доба n=6	5 доба n=6	7 доба n=6
Лізис азобальбуміну, $мл^{-1} \times год^{-1}$	2,35 ± 0,21	6,27 ± 0,47 $p_1 < 0,001$	6,71 ± 0,40 $p_1 < 0,001$	6,89 ± 0,36 $p_1 < 0,001$	4,39 ± 0,22 $p_2 < 0,02$	4,17 ± 0,12 $p_2 < 0,001$	4,02 ± 0,43 $p_2 < 0,01$
Лізис азоказеїну, $мл^{-1} \times год^{-1}$	2,13 ± 0,12	4,97 ± 0,35 $p_1 < 0,001$	5,18 ± 0,26 $p_1 < 0,001$	5,34 ± 0,36 $p_1 < 0,001$	3,76 ± 0,41 $p_2 < 0,05$	3,51 ± 0,18 $p_2 < 0,01$	3,37 ± 0,30 $p_2 < 0,01$
Лізис азоколу, $мл^{-1} \times год^{-1}$	0,58 ± 0,08	1,28 ± 0,10 $p_1 < 0,01$	1,39 ± 0,05 $p_1 < 0,001$	1,46 ± 0,11 $p_1 < 0,001$	1,11 ± 0,16 $p_2 < 0,02$	1,05 ± 0,09 $p_2 < 0,02$	0,96 ± 0,04 $p_2 < 0,01$
$\alpha_1$ - ІІІ, мкмоль/л	42,45 ± 2,46	26,24 ± 1,36 $p_1 < 0,01$	24,87 ± 1,55 $p_1 < 0,001$	21,53 ± 2,05 $p_1 < 0,001$	34,72 ± 2,25 $p_2 < 0,02$	35,26 ± 3,41 $p_2 < 0,05$	35,94 ± 2,17 $p_2 < 0,01$
$\alpha_2$ - М, г/л	2,04 ± 0,11	1,37 ± 0,05 $p_1 < 0,01$	1,30 ± 0,07 $p_1 < 0,01$	1,24 ± 0,09 $p_1 < 0,01$	1,58 ± 0,04 $p_2 < 0,02$	1,63 ± 0,05 $p_2 < 0,01$	1,67 ± 0,10 $p_2 < 0,02$

добу збільшилась на 15 %, на 5-ту добу – на 25,3 %, а на 7-му добу – 34,6 % від рівня уражених тварин. Вміст  $\alpha_1$ -інгібітора протеїназ у плазмі крові був достовірно вищим від відповідних величин в уражених тварин протягом всіх днів експерименту і на 7-му добу збільшився на 67 %.

Отже, застосування препарату карнітину хлориду у тварин з гострим алкогольним отруєнням на тлі інтоксикації кадмію хлоридом і свинцю ацетатом зменшує інтенсивність лізису низько-, високомолекулярних білків та колагену і збільшує інгібіторний потенціал крові.

Підвищення концентрації інгібіторів в плазмі крові за умов введення карнітину хлориду може бути обумовлене тим, що цей препарат впливає на метаболічну ланку гомеостазу, підсилюючи інтенсивність анаболічних процесів. Крім того, відомо, що окиснені білки значно легше піддаються протеолітичному розщепленню, ніж немодифіковані. Враховуючи виражені прооксидантні властивості як етанолу, так і солей важких металів, можна припустити, що карнітину хлорид володіє вираженими антиоксидантними властивостями і запобігає окисненню активних центрів інгібіторів.

Зниження активності протеїназ у коригованих тварин можна також пояснити антиоксидант-

ними властивостями карнітину хлориду. Препарат інгібує реакції вільнорадикального окиснення і таким чином запобігає руйнуванню лізосом і виходу протеаз, завдяки чому швидкість протеолізу може зменшитись.

Отже, результати проведених досліджень свідчать про виражене підвищення протеолітичної активності плазми крові із зниженням антипротеазного потенціалу, за умови комбінованого токсичного отруєння, та позитивний вплив карнітину хлориду.

**Висновки.** 1. Підсилення протеолітичної активності плазми крові на тлі пригнічення продукції інгібіторів протеолізу відіграє важливу роль у патогенезі токсичних уражень етанолом та солями важких металів.

2. Корекція карнітину хлоридом підвищує функціональну здатність печінки за умови комбінованого токсичного ураження.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження карнітину хлориду можна продовжувати з метою впровадження в клінічну практику для корекції патологічних станів, обумовлених токсичним впливом етилового спирту та солей важких металів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Фармакологические свойства карнитина хлорида – анаболического препарата нестероидной приро-

ды / В.М. Авакумов, Т.Н. Смирнова, И.В. Клементьева, Р.П. Кругликова // Хим. фарм. журн. – 1988. – № 3. – С. 379 – 382.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

2. Быков И.Л. Обоснование применения L-карнитина в терапии алкоголизма / И.Л. Быков, А.В. Белковец // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004. – Т. 67, № 5. – С. 51 – 55.
3. Быков И.Л. Молекулярные механизмы и патогенетическая роль нарушений обмена L-карнитина: 14.00.16 – патологическая физиология: Автореферат дис...д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2006. – 40 с.
4. Боднарчук Л.І., Кожура І.М., Якименко Д.М. Використання комплексних апіфітопродуктів у харчуванні людей, що проживають в умовах тривалого опромінення малими дозами радіації // Продукти бджільництва в біології і медицині: Матер. І Установчого з'їзду апітерапевтів України. – Київ, 1998. – С. 43 – 56.
5. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. – К.: Здоров'я, 1988. – 200 с.
6. Оценка комбинированного действия бинарных смесей свинец-медь и свинец-цинк / Т.И. Герасименко, С.Г. Домнин, О.Ф. Рослый, А.А. Федорук // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 8. – С. 36 – 39.
7. Характеристика змін необмеженого протеолізу у хворих на ішемічну хворобу серця / М.І. Демешко, С.В. Білецький, О.Л. Кухарчук, Т.М. Чіпка // Буковинський медичний вісник. – 2000. – Т.4, № 2. – С. 69-73.
8. П.А. Каліман, А.А. Самохін, Л.М. Самохіна Вплив пентоксифіліну на систему протеїназа-інгібітор протеїназ у щурів при введенні хлориду кобальту // Мед. хімія. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 38-41.
9. Квасницька О.Б., Коломоєць М.Ю. Зміни показників протеолітичної та фібринолітичної активності крові при хронічному гепатиті й цирозі печінки // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 69-73.
10. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень Буковинської державної медичної академії: Методичний посібник. / Магальс В.М., Михеев А.О., Роговий Ю.Е. та ін. – Чернівці: БДМА, 2001. – 42 с.
11. Сидоряк Н.Г., Волгин Д.В. Влияние L-карнитина на перекисное окисление липидов и липидный состав сыворотки крови при гемической гипоксии // Укр. биохим. журн. – 1996. – Т. 68, № 5. – С. 54 – 58.
12. Влияние экзогенного L-аргинина на обмен углеводов и аминокислот / И.В. Сныткина, В.Ю. Смирнов, О.В. Коноваленко и др. // Материалы международной научной конференции “Биологически активные соединения в регуляции метаболического гомеостаза” – 2000. – Ч. II. – С. 207 – 211.
13. Цветкова М.М., Кришталь М.В. Вивчення змін в системі еластаза-інгібітори протеолізу в сироватці крові при дифтерійній інтоксикації // Науковий вісник національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2009. – №3. – С. 39-41.
14. Caruso U, Leone L, Cravotto E, Nava D: Effects of L-carnitine on anemia in aged hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin: A pilot study. Dial Transplant. – 1998. –Vol. 27, P. 498 – 506.
15. Effect of chronic ethanol treatment on peroxisomal acyl – CoA oxidase activity and lipid peroxidation in rat liver and heart / L. F. Panchenko, S. V. Pirozhkov, S. V. Popova, V. D. Antonenkov // Experientia. – 1987. – Vol. 43, № 5. – P. 580 – 581.
16. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg. – 1986. – № 123. – 52 p.

## THE EFFECT OF CARNITINE CHLORIDE ACTION ON PROTEINASE-INHIBITORY SYSTEM IN RATS WITH ACUTE ETHANOL ADMINISTRATION COMBINED WITH CADMIUM AND LEAD SALTS POISONING

©I.Ya. Krynytska, M.I. Marushchak, O.V. Lasarchuk, A.Y. Mydra, S.I. Yavorska, G.G. Gabor

*Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky*

**SUMMARY.** Combined administration of ethanol, cadmium chloride and lead acetate on the proteinase – inhibitory system indices in rats has been studied. It was determined, that combined damage with ethanol, cadmium chloride and lead acetate is accompanied by reliable increasing of blood proteolytic activity while the the content of protein inhibitors of proteolysis -  $\alpha_2$ - macroglobulin and  $\alpha_1$ - inhibitor proteinases decreased. Administration of carnitine chloride caused the improvement of the proteinase – inhibitory system indices in blood of poisoned animals.

**KEY WORDS:** ethanol, proteolysis, heavy metals,  $\alpha_1$ - inhibitor proteinases,  $\alpha_2$ - macroglobulin, correction, carnitine chloride.

## ВПЛИВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ НЕФРОНА НИРКИ ЩУРІВ З ГІПОТИРЕОЗОМ

©Ю.Ю. Кузьменко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

**РЕЗЮМЕ.** Метою даного дослідження було вивчити ультраструктуру нефрона після тотальної тиреоїдектомії у щурів, які не отримували лікування, та після комплексної корекції L-тироксинам і кальцитоніном. Замісна комплексна терапія довготривалого післяопераційного гіпотиреозу запобігає розвитку глибоких дистрофічних та деструктивних змін в усіх компонентах нефрона, хоча повного збереження ультраструктур, функції фільтраційного бар'єра і реабсорбції не відбувається.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** нефрон, гіпотиреоз, L-тироксин, кальцитонін.

**Вступ.** Згідно епідеміологічних досліджень, в останні два десятиріччя відзначається ріст захворюваності щитоподібної залози, що викликає інтерес дослідників до даної проблеми. Дисфункція щитоподібної залози різноманітна, може бути пов'язана з аномалією розвитку, генетичною автоімунною патологією, дефіцитом Т-супресорів, запальним процесом у тканині щитоподібної залози, уродженим струмогенним ефектом дефіциту мікроелементів (йоду, селену, кобальту, хрому, міді і магнію) та іншими чинниками [1, 2]. Лікувальна тактика не забезпечує повноцінної якості життя гіпотиреоїдних хворих, у яких розвиваються хронічні розлади функцій нервової, серцево-судинної, сечової, травної, статеві та інших систем, а також зменшується тривалість життя [3]. Лікування захворювань щитоподібної залози за останні 10-15 років помітно не змінилося, а арсенал ефективних лікарських засобів, призначених для лікування й профілактики зазначеної патології, явно недостатній. У зв'язку з вищевикладеним, актуальність досліджень з вивчення ефективних лікарських засобів, призначених для лікування і профілактики захворювань щитоподібної залози, не викликає сумнівів. Найбільш перспективний у даному відношенні препарат L-тироксин. Експериментальні дослідження останніх років показали, що лікування L-тироксинам тиреоїдектомованих щурів не попереджує формування структурно-функціональних змін у серці, яєчнику, головному мозку, а зсуває їх у часі [4]. Причиною недостатності монотерапії гіпотиреозу може бути дефіцит іншого гормону щитоподібної залози – кальцитоніну, оскільки відомо, що у людей з післяопераційним гіпотиреозом його вміст знижується [5].

**Мета дослідження** – вивчення ультраструктури нефрона нирки щурів, які після тотальної тиреоїдектомії отримували комплексну фармакотерапію L-тироксинам та кальцитоніном.

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження проводили на 20 білих безпородних щу-

рах-самках, масою 180-200 г. Утримання та використання лабораторних тварин відповідало "Загальним етичним принципам експериментів на тваринах". Тваринам моделювали стан маніфестного гіпотиреозу шляхом проведення тотальної тиреоїдектомії [6]. Тиреоїдектомовані тварини отримували L-тироксин (Фармак, Україна) у дозі 10 мкг/кг per os, кальцитонін (препарат "мікальцик", виробник "Novartis", Швейцарія) у дозі 1,0 МО/кг маси внутрішньом'язово. Контроль гіпотиреозу проводили визначенням рівня вільного тироксину в плазмі крові тварин імунферментним методом. Тварин декапітували через 100 діб після операції під легким ефірним наркозом згідно з вимогами до виведення тварин з експерименту.

Матеріалом для електронно-мікроскопічного дослідження були ділянки кіркової речовини нирок, які фіксували в 2,5 % розчині глютарового альдегіду на фосфатному буфері з дофіксацією в 1 % розчині OsO<sub>4</sub> та обробляли згідно з загальноприйнятою методикою. Морфометричний аналіз проводили за допомогою напівавтоматичного пристрою обробки графічних зображень. Отримані цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію t Стьюдента. Результати вважали достовірними при P<0,05.

**Результати й обговорення.** У нирках прооперованих тварин, які отримували комплексну терапію L-тироксинам та міокальциком, через 100 діб площа ниркових тілець (НТ) дорівнює  $(584,18 \pm 32,95) \cdot 10^2$  мкм<sup>2</sup>, що статистично не відрізняється від аналогічних показників у контролі. Як і у контролі, у тварин, що отримували комплексне лікування, в нирках відсутні дрібні НТ і переважають крупні. Це значуще відрізняє їх від НТ у нелікованих тварин, де  $\approx 30$  % складають дрібні клубочки, а великі – зовсім відсутні. Об'ємна щільність капілярів за середнім показником також не відрізняється від цього ж показника у контролі. В той же час кількісна щільність

капілярів переважає майже в два рази аналогічну величину у контролі. Враховуючи те, що площі клубочків в порівнювальних групах статистично однотипні, можна вважати, що через 100 днів лікування у клубочках дійсно збільшується кількість капілярів. Незмінність показника об'ємної щільності, найімовірніше, обумовлена тим, що збільшення кількості капілярів відбувається на фоні зменшення середньої площі капілярів, тобто їх розмірів. Середня площа капілярів дорівнює  $(2,25 \pm 0,22) \cdot 10^2$  мкм<sup>2</sup>, що вірогідно менше показника у контролі  $(3,15 \pm 0,17) \cdot 10^2$  мкм<sup>2</sup>, але більше, ніж у нелікованих тварин  $(1,84 \pm 0,16) \cdot 10^2$  мкм<sup>2</sup>. Статистичні відмінності показників середньої площі капілярів у контролі та лікованих щурів є наслідком відсутності крупних за розмірами мікросудин, тоді як у діапазоні найдрібніших клубочкових капілярів, які переважають у клубочках щурів в усіх досліджених групах, характер гістограм у контрольних та лікованих тварин подібний (рис. 1).

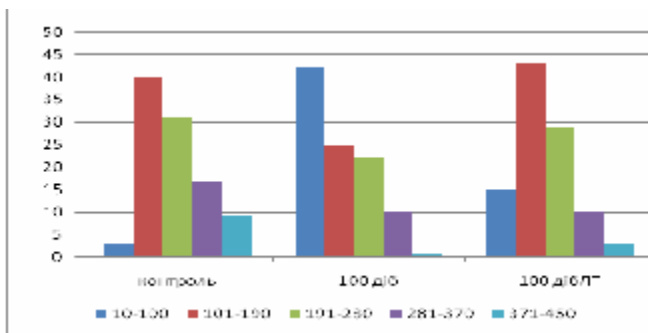


Рис. 1. Розподіл кровоносних капілярів за площею у діапазоні 10-450 мкм<sup>2</sup> у нелікованих та лікованих гіпотиреоїдних щурів.

По осі абсцис – площа капілярів у кв. мкм.  
По осі ординат – кількість капілярів у %.

Для капілярів клубочка щурів, які отримували комплексну терапію, характерно: просвіт розширений; цитоплазма ендотеліоцитів помірної електронної щільності, в периферійних ділянках безперервний ендотелій чергується із стоншеним фенестрованим (рис. 2). Необхідно відмітити, що проміжки у фенестрах досить часто заповнені дисперсним матеріалом, подібним до базальної мембрани, або перекриті діафрагмами. На люменальній та базальній поверхнях нефенестрованих ділянок спостерігаються численні ямки, з яких формуються вакуолі, що беруть участь у трансцелюлярному транспорті речовин. В ядрах ендотеліоцитів інвагінації збільшують площу їх поверхні, хроматин розподілений рівномірно, тобто переважає транскрипційно активний еухроматин. Будова ядра, а також численність рибосом, полісом, каналців зернистої

ендоплазматичної сітки, мітохондрій свідчать про активні біосинтетичні процеси (рис. 2).

Кращу збереженість ультраструктури, ніж у нелікованих гіпотиреоїдних щурів, демонструють і мезангіальні клітини, але ядровмісні зони спостерігаються не часто.

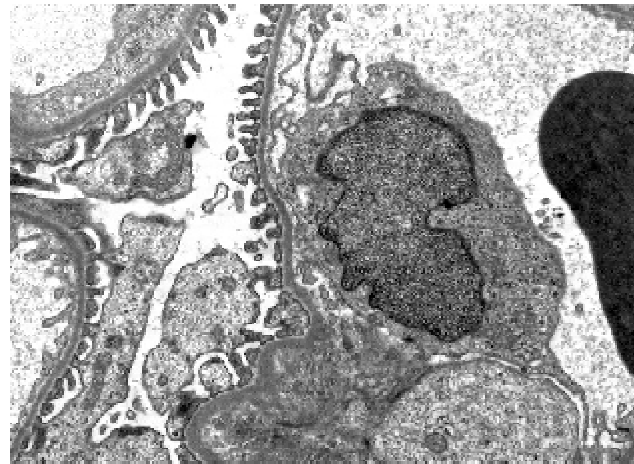


Рис. 2. Нирка тиреоїдектомованого щура, який отримував комплексну терапію L-тироксинам та кальцитоніном. Фрагмент ниркового тільця. Електронно-мікроскопічна мікрофотографія. Зб. – 14 000.

Базальна мембрана в клубочках приблизно однакової товщини, не розширена, без суттєвих змін.

Якісний та морфометричний аналіз свідчить про відсутність глибоких пошкоджень і в подоцитах. Вони містять великі ядра, на поверхні яких відмічаються різної глибини інвагінації, що надає їм подекуди вигляду окремих ядер. В каріоплазмі розташовуються ядерця та переважає еухроматин. В навколядерній зоні та крупних відростках подоцитів – цитотрабекулах – розташовані полісоми, каналці ендоплазматичної сітки, мітохондрії. Останні мають чітко структуровані зовнішні та внутрішні мембрани, матрикс помірної електронної щільності. В значній кількості представлений фібрилярний апарат – мікротрубочки та мікрофібрили. В той же час електроннощільні депозити спостерігаються не так часто, як у нелікованих тварин.

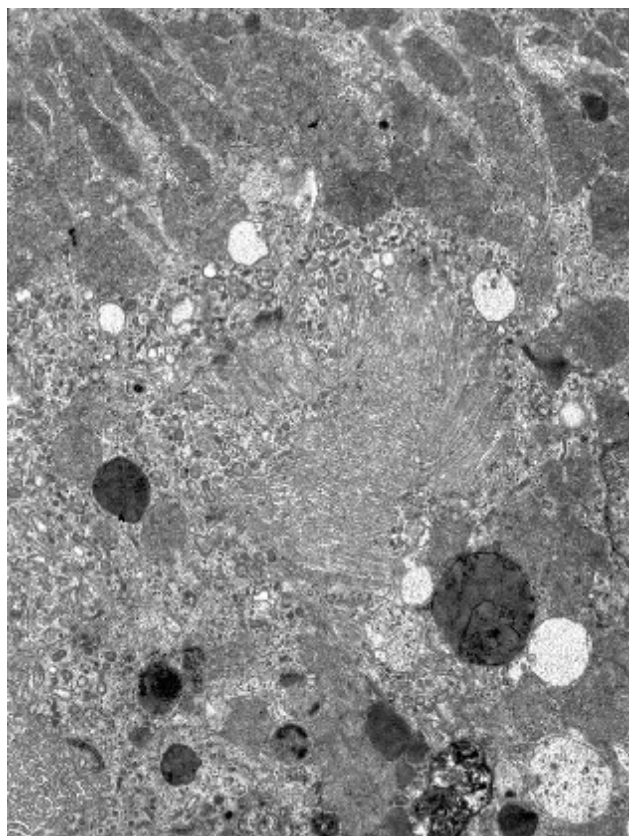
В проксимальних каналцях більшість епітеліоцитів має добре збережену ультраструктуру (рис. 3, А). Мікрворсинки щіткової облямівки розташовуються, головним чином, паралельно одна до одної, нефрагментовані і заповнюють просвіт каналця. Біля них та в апікальній частині клітини знаходяться пухирці, що різняться за розмірами та вмістом. Серед лізосом, більшість з яких розміщується ближче до апікальної частини, переважають темні форми, тоді як у нелікованих щурів були розповсюджені лізосо-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

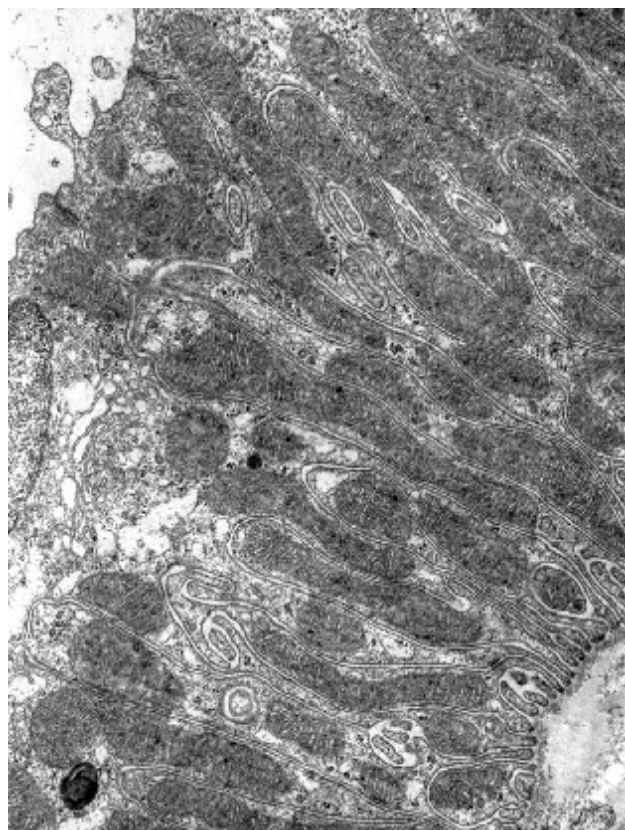
ми з дисперсним вмістом. Мітохондрії витягнутої або овальної форми, з добре збереженими зовнішніми мембранами та кристами, подібні цим органелам у контролі. Вони заповнюють простір між апікальною та базальною частиною, а також між випинаннями базальної мембрани. Відмінністю епітеліоцитів у лікованих тиреоїдектомованих щурів від контрольних є суттєве зменшення кількості щільних контактів у міжепітеліальних

з'єднаннях. Ці контакти забезпечують парацелюлярний шлях для рідини, так як містить NaCl та інші розчини з низьким коефіцієнтом відображення [7] і їх відсутність може викликати підвищену проникність і для карбонатів, і для інших речовин.

У дистальних каналцях більшість епітеліальних клітин без виразних ультраструктурних пошкоджень, з ознаками функціональної активності (рис. 3, Б).



**А**



**Б**

Рис. 3. Нирка тиреоїдектомованого щура, який отримувал комплексну терапію L-тироксिनном та кальцитоніном. А – фрагмент проксимального каналця. Б – фрагмент дистального каналця. Електронно-мікроскопічні мікрофотографії. Зб. – 14 000.

Наявність великої кількості полісом, каналців ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі, великі за розмірами мітохондрії, ядра, де переважає еухроматин, свідчать про посилені біосинтетичні процеси. Значна кількість мітохондрій та глибокі розгалужені базальні випинання, завдяки яким збільшується площа поверхні цих клітин, забезпечують трансцелюлярні та парацелюлярні шляхи реабсорбції води та солей.

**Висновок.** Замісна комплексна терапія довготривалого післяопераційного гіпотиреозу запобігає розвитку глибоких дистрофічних та деструктивних змін в усіх компонентах нефрона, хоча повного збереження ультраструктур

фільтраційного бар'єра і реабсорбції не відбувається. Комплексна "замісна терапія" L-тироксिनном та кальцитоніном сприяє кращому збереженню цитоскелетного комплексу в подоцитах та мезангіальних клітинах, який відіграє важливу роль у процесах фільтрації. Це ж стосується процесів реабсорбції.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

Метою подальших досліджень буде вивчення особливостей морфофункціонального стану нирки щурів на макро- та мікроскопічному рівнях після тотальної тиреоїдектомії у тварин, які не отримували лікування, та після комплексної терапії L-тироксिनном і кальцитоніном.

ЛІТЕРАТУРА

1. Capasso G, De Tommaso G, Pica A, Anastasio P, Capasso J, Kinne R, De Santo NG. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions. // *Miner Electrolyte Metab.* – 1999. – Jan-Apr;25(1-2). – P. 56-64.

2. Зими́на С.А. Морфофункціональні особливості щитовидної залози при експериментальному гіпотиреозі: Автореф. дис...канд. мед. наук. 2000. – 22 с.

3. Болезни щитовидной железы / Под ред. Л.И. Браверманна. – М.: Медицина, 2000. – 418 с.

4. Christensen EI, Birn H, Verroust P, Moestrup SK Membrane receptors for endocytosis in the renal proximal tubule. *Int Rev Cytol.* 1998;180:237-84.

5. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза (обзор) / В.В. Фадеев, Т.Б. Моргунова, С.М. Захарова и др.// *Терапевтический архив.* – 2004. – № 10. – С. 49-53.

6. Патент № 27821, Україна, МПК G09B23/28(2006.01) Спосіб моделювання гіпотиреозу у щурів / Стеченко Л.О., Петренко В.А., Бик П.Л., Кузян В.Р., Куфтирева Т.П.; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця – №u200708689; Заявл. 30.07.2007.

7. Bradley M. Denker and Sanjay K. Nigam Molecular structure and assembly of the tight junction // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2006. – V.291: F1132-F1141.

## INFLUENCE OF MEDICAMENTOUS CORRECTION ON ULTRASTRUCTURE OF NERHRON OF RATS WITH HYPOTHYRIOSIS

©Y.Y. Kuzmenko

*National Medical University by O.O. Bohomolets*

SUMMARY. The objective of this research was the studying of ultrastructure of the nefron after total thyroidectomy at rats, which did not receive "treatment" and after "complex therapy" of L-thyroxin and calcitonin. Replaceable complex therapy of longterm postoperative hypothyriosis prevents development of deep dystrophic and destructive changes in all components of nefron although full preservation of ultrastructures, the functive of filtrational barrier and reabsorbtion does not occur.

KEY WORDS: nefron, hypothyriosis, L-thyroxin, calcitonin.

УДК 618.173:618.145-006.5-089]-07

## ЧУТЛИВІСТЬ РЕЦЕПТОРІВ ЕНДОМЕТРІЯ ДО РІЗНОМАНІТНИХ ГЕСТАГЕНІВ ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

©Н.Ю. Куричова, І.Ю. Кузьміна

*Харківський національний медичний університет*

РЕЗЮМЕ. Обстежено 67 жінок пізнього репродуктивного віку, з них 33 пацієнтки із залозистими поліпами ендометрія й 18 – із простою (залозистою) гіперплазією ендометрія. 16 здорових жінок склали контрольну групу. Визначали концентрацію рецепторів естрадіолу (РЕ) і прогестерону (РП). Отримані результати показали, що середні значення РЕ й РП зменшувалися залежно від форми гіперплазії ендометрія, у зв'язку з чим при виборі методу лікування доцільно визначати чутливість ендометрія до різноманітних гестагенів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіперплазія ендометрія, рецептори ендометрія, гестагени, пізній репродуктивний вік.

**Вступ.** Гіперплазія ендометрія (ГПЕ) – гормонально-залежне захворювання, яке виникає на тлі порушень центральної регуляції функції репродуктивної системи та викликає гіперестрогенію, недостатність лютеїнової фази або ановуляцію. ГПЕ представляють серйозну медико-біологічну й соціально-економічну проблему, будучи найбільш частою причиною маткових кровотеч і фоном для розвитку злоякісних уражень слизової оболонки матки в пізньому репродуктивному віці [1]. Останнім часом залозисту гіперплазію розцінюють як факультативний передрак [2].

Механізми регуляції проліферативної активності ендометрія являють собою складну взаємодію гормональних і негормональних факторів [3]. Дослідження останніх років показують, що провідну роль у розвитку ГПЕ грає чутливість ендометрія до стероїдних гормонів. Є досить багато робіт, присвячених дослідженню концентрації рецепторів стероїдних гормонів в ендометрії залежно від стадії менструального циклу й наявності в ньому патологічного процесу.

Відомо, що жіночі статеві стероїди здійснюють авто- і гетероспецифічне регулювання власної рецепції в клітинці-мішені. Так, естрадіол

підвищує концентрацію рецепторів естрадіолу (PE) у цитозолі клітин, а прогестерон її знижує. Тому максимальна кількість РП і PE в ендометрії відзначається в середині циклу, а в секреторну фазу їх кількість зменшується [4]. За даними різних авторів, кількість рецепторів статевих гормонів у тканині ендометрія при різних ГПЕ варіює в широких межах, нерідко отримані результати суперечливі [5].

Дані про рецепторний статус ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку при ГПЕ в доступній літературі відсутні. Все це послужило підставою для проведення даного дослідження.

**Мета дослідження** – визначення вмісту рецепторів естрадіолу й прогестерону в цитозолі біоптатів ендометрія при гіперпластичних процесах у жінок пізнього репродуктивного віку.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежені 67 пацієнок у пізньому репродуктивному віці. На підставі клінічних даних і результатів гістологічного дослідження жінки були поділені на групи. В 1-шу (контрольну) групу ввійшли 16 пацієнок з незмінним ендометрієм у секреторній фазі, 2-гу групу склали 33 жінки із залозистими поліпами ендометрія (ПЕ), і 3-тя група була представлена 18 пацієнтками із простою (залозистою) гіперплазією ендометрія (ГЕ).

Всім жінкам з діагностичною метою проводилося трансвагінальне ультразвукове сканування, вишкрібання стінок порожнини матки або забір біоптатів ендометрія під контролем гістероскопії. Остаточний діагноз ставився після гістологічного дослідження отриманого препарату. Рецептори естрадіолу й прогестерону в цитозолі ендометрія визначали радіолігандним методом за загальноприйнятою методикою (EORTC Breast Cancer Group, 1982).

Вік пацієнок всіх 3 груп був порівнянний і склав у середньому 42 роки.

Аналіз гінекологічних захворювань обстежених жінок показав, що найбільш частіше ГПЕ розвивалися в пацієнок із хронічними запальними захворюваннями геніталій (ХЗЗГ). У контрольній групі дану патологію мали 11 (69 %) жінок, у групі з ПЕ – 21 (60,6 %), а в групі з ГЕ – 11 (61,1 %) пацієнок.

Гормональну терапію до вишкрібання стінок порожнини матки одержували 25 (50 %) жінок основних груп. Інші звернулися вперше. Однак протягом 3 місяців до вишкрібання жодна з жінок не приймала гормональні препарати.

Аналіз анамнестичних даних показав, що пацієнтки контрольної й основної груп не мали важкої соматичної патології й виражених метаболічних порушень.

Клінічно у всіх жінок з патологією ендометрія були відзначені порушення менструального

циклу, які проявлялися досить різноманітно: гіперполіменореєю, олігоменореєю, мено- і метрорагіями.

**Результати й обговорення.** Важливе значення у порушенні тканинного гомеостазу ендометріальної тканини має дисбаланс процесів апоптозу й проліферації з відносною перевагою останнього [2]. Протягом менструального циклу відбуваються циклічні зміни ендометрія відповідно до гормонального статусу організму жінки.

Модель гормонорецепторної взаємодії складається з декількох етапів. Вільні фракції статевих стероїдів шляхом дифузії надходять у гормоночутливу клітину, де взаємодіють зі специфічними ліганд-єднальними доменами рецепторів [5]. Рецептор, активований лігандом (естрадіолом, прогестероном), взаємодіє зі специфічними ділянками ДНК у промоторній зоні, яка відповідає за гормональну відповідь, що приводить до продукції м-РНК. Рецепторний статус ендометрія залежить від віку жінки й характеру патології ендометрія. У постменопаузальному періоді відзначене зниження концентрації стероїдних рецепторів пропорційно тривалості періоду постменопаузи та форми патології [1].

Багато дослідників указує на підвищення вмісту рецепторів ендометрія при залозистій гіперплазії, поступове їхнє зменшення при атиповій гіперплазії ендометрія й низький вміст при раку ендометрія [3]. Своєчасна діагностика кожного з варіантів ГПЕ з урахуванням рецепторного профілю ендометрія буде сприяти індивідуальному підходу до вибору лікувальної тактики.

Аналіз отриманих даних показав, що в контрольній групі середній рівень цитозольних PE був максимальним і дорівнював  $31,2 \pm 3,6$  фмоль/мг білка, з індивідуальними коливаннями від 6,3 до 88,1 фмоль/мг білка (медіана 22,3 фмоль/мг білка). У жінок із ГПЕ розмір цього показника був нижче, зокрема в 2-й групі (з поліпами ендометрія) – в 2 рази й склав  $16,1 + 2,9$  фмоль/мг білка з індивідуальними варіаціями від 0 до 69,2 фмоль/мг білка (медіана 11,2 фмоль/мг білка), а в пацієнок 3-ї групи (із залозистою гіперплазією ендометрія) – в 1,5 раза ( $23,1 \pm 5,4$  фмоль/мг білка) (індивідуальні коливання від 2,9 до 62,8 фмоль/мг білка, медіана 15,2 фмоль/мг білка).

Середня концентрація РП в 1-й групі дорівнювала  $29,8 + 7,1$  фмоль/мг білка, з варіаціями від 0 до 97,4 фмоль/мг білка (медіана 13,1 фмоль/мг білка). Аналогічно рецепції естрадіолу рівень рецепторів прогестерону в ендометрії також зменшувався залежно від нозологічної форми гіперплазії. При поліпах ендометрія рівень цього показника знизився в 1,7 раза в порівнянні з нормою й склав в середньому  $16,9 + 2,4$  фмоль/мг білка (індивідуальні коливан-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

ня від 0 до 46,1 фмоль/мг білка; медіана 10,8 фмоль/мг білка), а при залозистій гіперплазії ендометрія – в 1,4 раза, дорівнюючи у середньому 22,1±8,2 фмоль/мг білка з коливаннями від 0 до 80,2 фмоль/мг білка (медіана 11,3 фмоль/мг білка).

При цьому співвідношення рівнів рецепторів стероїдних гормонів (РП/РЕ) збільшувалося при гіперпластичних процесах в ендометрії. У жінок з незмінним ендометрієм величина цього показника склала 0,88, а в 2-й і 3-й групах – 1,16 і 1,28 відповідно. Отримані результати свідчать про відносну перевагу рецепції прогестерону при гіперпластичних процесах в ендометрії.

**Висновки.** Отримані результати досліджень показали, що в усіх групах, включаючи конт-

рольну, були відзначені широкі індивідуальні коливання вмісту РП і РЕ, і середні значення не відображають стан рецепторного апарату кожної конкретної пацієнтки. Отже, для вибору патогенетично обґрунтованого лікування доцільно, на нашу думку, визначити індивідуальну чутливість ендометрія до різних гестагенів.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

Планується подальше вивчення чутливості рецепторів до різноманітних гестагенів при гіперпластичних процесах ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку, що дозволить індивідуально підходити до лікувальної тактики хворих та знизити ризик виникнення онкологічних захворювань матки.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Антонова И.Б. Индивидуализация диагностической и лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия в периоде перименопаузы: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 1999 – 20 с.

2. Мгдесян К.К. Клиническое значение определения рецепторов стероидных гормонов в прогнозировании эффективности гормонотерапии гиперпластических процессов эндометрия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 23 с.

3. Практическая гинекология (клинические лекции) / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. – М.: МЕД пресс-информ, 2001 – 720 с.

4. Чернуха Г.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999 – 40 с.

5. Bamberger A.M., Kleinkauf-Houcken A., Bamberger C.M. et al. Hamburg Pathologie. – 1999. – 20; 1. – 50-55.

## **SENSITIVITY OF RECEPTORS ENDOMETRIUM TO VARIOUS GESTAGENS AT HYPERPLASTIC PROCESSES AT THE WOMEN OF LATE REPRODUCTIVE AGE**

©**N.U. Kurichova, I.U. Kuzmina**

*Kharkiv National Medical University*

**SUMMARY.** 67 women of late reproductive age, from them 33 patients with glandular polyps endometrium and 18 - about idle glandular hyperplasia endometrium are surveyed. 16 able-bodied women have made control bunch. Determined concentration of receptors of oestradiolum (RO) and Progesteronum (Pg). The received results have shown, that the average values RO and Pg were decreased in dependence on the nosological form of a hyperplasia endometrium, in connection than at a choice of a method of treatment it is expedient, to define (determine) sensitivity endometrium to various gestagens.

**KEY WORDS:** a hyperplasia endometrium, receptors endometrium, estrogens, late reproductive age.



## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТІВ ВІДКРИТОГО ТА ЕНДОСКОПІЧНОГО ФРОНТЛІФТИНГУ У ПАЦІЄНТОК З ІНВОЛЮТИВНИМИ ЗМІНАМИ ШКІРИ III СТУПЕНЯ

©О.І. Макарчук

*Дніпропетровська державна медична академія*

**РЕЗЮМЕ.** У роботі визначена динаміка стану шкіри і якості життя після відкритого та ендоскопічного фронтліфтингу. У 23 пацієнтів загальної клінічної групи під час проведення відкритого та ендоскопічного фронтліфтингу застосовували стандартне анестезіологічне забезпечення. В 11 пацієнтів з 17 хворих групи ризику під час операцій додатково здійснювали інтраопераційне внутрішньовенне введення плазмозамінника з функцією переносу кисню перфторану у дозі 5 мл/кг. У загальній клінічній групі пацієнтів з інволютивними змінами шкіри III ступеня післяопераційна динаміка стану шкіри не має суттєвих розбіжностей у залежності від способу виконаної операції. У пацієнтів групи ризику після проведення фронтліфтингу відбувається різке порушення апаратних параметрів шкіри, починаючи з найближчого післяопераційного періоду, проте інтраопераційне введення перфторану в дозі 5 мл/кг під час проведення ендоскопічного втручання дозволяє попередити розвиток негативної динаміки.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** фронтліфтинг, шкіра, апаратна діагностика, перфторан.

**Вступ.** Розширення можливостей естетичної хірургії обличчя обумовило збільшення кількості операцій та суттєве розширення контингенту пацієнтів, що зумовило зростання частки пацієнтів з різноманітною супутньою патологією. У свою чергу це спонукає хірургів до пошуку нових підходів до оперативних технологій і до особливої уваги у післяопераційному періоді. У пацієнтів даного контингенту саме високий ризик інтраопераційних і післяопераційних ускладнень суттєво обмежує діапазон показань [1, 2]. Тому попередження таких ускладнень є важливим питанням при плануванні операцій в естетичній хірургії обличчя.

Одним з перспективних напрямків у розробці даного питання виявилось застосування унікальних властивостей перфторвуглецевих сполук, зокрема в щелепно-лицевій хірургії [3] та при щелепно-лицевій травмі [4]. У свою чергу, це обумовлює важливість досліджень, пов'язаних з впливом подібних втручань на емоційні, соціальні та психологічні аспекти життя пацієнтів. В останні роки проводились дослідження, які вивчали доопераційні психологічні характеристики і задокументували післяопераційні психологічні зміни [5]. Розроблені та використані на великих групах пацієнтів такі анкети, як SIBID-S, BIQLI, BDDE-SR [6]. Психологічний аспект змінної зовнішності викликає велику зацікавленість дослідників останні декілька років [7]. Найбільш популярним на сьогодні є опитувальник SF-36, що використовується майже в усіх галузях медицини. Використання його в естетичній хірургії обличчя є обмеженим, немає також досліджень, де проведено зіставлення даних різних анкет у пацієнтів з високим ризиком інтраопераційних і післяопераційних ускладнень.

**Мета дослідження** – визначення динаміки апаратних діагностичних критеріїв стану шкіри та показників якості життя після проведення відкритого та ендоскопічного фронтліфтингу у пацієнтів з інволютивними змінами шкіри III ступеня.

**Матеріали і методи дослідження.** У роботі здійснювали апаратну діагностику ("Light Check-up", RBV, Італія) шкіри 40 жінок з визначенням ступеня інволютивних змін шкіри за розробленою нами процедурою [8]. Дослідження проводили диференційовано у пацієнтів загальної клінічної групи (23 жінки) та групи ризику (17 жінок) [9]. У 11 пацієнтів групи ризику під час операцій здійснювали інтраопераційне внутрішньовенне введення перфторану (Росія) у дозі 5 мл/кг.

За допомогою апаратної діагностики перед операцією та у післяопераційному періоді (через 1, 3, 6 і 12 місяців після втручання) визначали такі параметри: гідратацію епідермісу; рН епідермісу; стан кислотної гідролітичної плівки; загальну, внутрішньоклітинну та міжклітинну гідратацію шкіри; рівень стресової напруги шкіри; біологічний вік шкіри; відносний вміст колагену; відносний вміст еластину. Анкетування за опитувальником SF-36, оцінка за шкалою депресивності та індексом задоволеності життям [10] проводилися перед оперативним втручанням, через 6 місяців, 2 роки та 5 років після операції.

Дисперсійний аналіз ортогональних комплексів проводили для кількісної характеристики сили впливу хронологічного фактора на апаратні показники на основі обчислення F-критерію Фішера з подальшою оцінкою сили впливу чинника за методом Снедекора [11]. Розрахунки інтегральних параметрів ґрунтували на принципах політетичного кластерного аналізу [12]. Квантифіковані результати піддавали статис-

тичній обробці, що включала аналіз статистичного розподілення величин за допомогою критерію J Ястремського, визначення достовірності відмінностей між групами з урахуванням критерію t Стьюдента (нормальне розподілення) або X-критерію Ван-дер-Вардена (відхилення від нормального розподілення) [13].

**Результати й обговорення.** У пацієнтів з інволютивними змінами шкіри III ступеня

динаміка змін інтегрального апаратного параметра після виконання традиційного та ендоскопічного фронтліфтингу характеризувалася помірним збільшенням показника, коливання якого протягом всього післяопераційного періоду не набувало достовірних відмінностей відносно вихідних даних та вагомо не відрізнялося один від одного при обох видах операції (рис. 1).

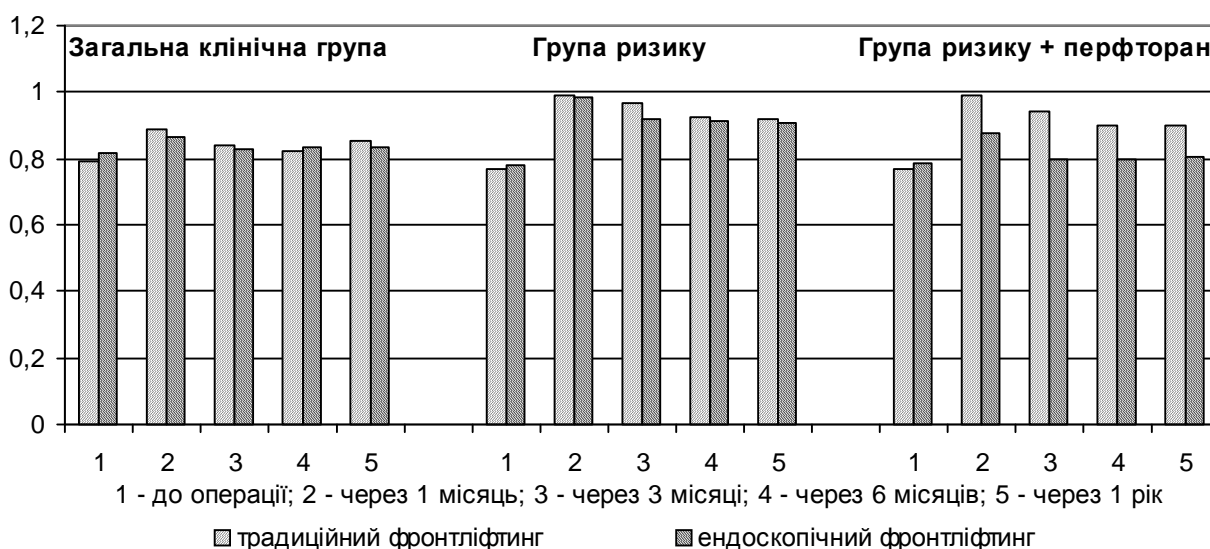


Рис. 1. Динаміка змін інтегрального параметра апаратних критеріїв після виконання традиційного та ендоскопічного фронтліфтингу у пацієнтів з інволютивними змінами шкіри III ступеня.

Навпаки, у групі ризику проведення фронтліфтингу обома застосовуваними способами призвело до суттєвого збільшення величини інтегрального параметра через 1 місяць після операції: на 28,9 % ( $p < 0,05$ ) – після відкритого (традиційного) ліфтингу та на 26,2 % ( $p < 0,05$ ) – після проведення операції за ендоскопічною технологією. У свою чергу, значення досліджуваного показника істотно не розрізнялися між собою й на наступних етапах післяопераційного періоду. Вони дещо зменшувались, але зберігали достовірну різницю з вихідними значеннями. Застосування перфторану при традиційному фронтліфтингу не справило очікуваного ефекту на величину інтегрального параметра й різниця з проведенням операції без залучення перфторану була мінімальною. Навпаки, комбінація ендоскопічного фронтліфтингу з використанням перфторану суттєво запобігала зростанню показника у післяопераційному періоді: його значення статистично не відрізнялись від величини інтегрального параметра, визначеної перед операцією.

Через 1 місяць після традиційного та ендоскопічного фронтліфтингу відмічалось достовірне збільшення рівня стресової напруги шкіри на 29,3 % та 23,7 % відповідно (рис. 2). Підвищений

рівень показників (з переважанням в групі пацієнтів після традиційного втручання) зберігався також через 3 місяці після обох видів операцій. Вже після 6-го місяця післяопераційного періоду істотної різниці між рівнями стресової напруги шкіри у пацієнтів загальної клінічної групи після традиційного і ендоскопічного фронтліфтингу не було, також значення параметра наближалось до величини вихідного показника та достовірно не відрізнялось від нього.

У пацієнтів групи ризику, де була застосована традиційна тактика проведення операції фронтліфтингу, вплив використання перфторану не мав істотного значення й суттєвого зниження рівня стресової напруги шкіри під його дією не спостерігалось. Відзначалося різке збільшення величини показника в обох порівнюваних групах через 1 місяць після операції: після втручання без застосування перфторану зміни становили +52,7 % ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з передопераційним рівнем, після відкритого фронтліфтингу з інтраопераційним введенням перфторану – +41,4 % ( $p < 0,05$ ). В інші терміни післяопераційного періоду відзначалося певне зменшення рівня стресової напруги шкіри, але ж зі збереженням достовірної різниці з вихідни-

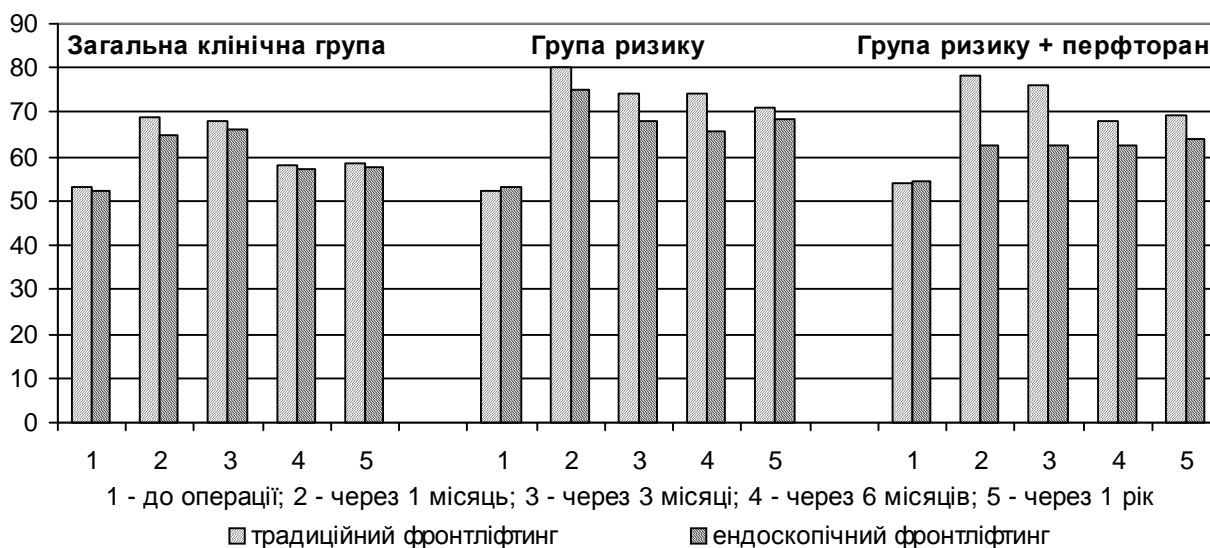


Рис. 2. Динаміка змін рівня стресової напруги шкіри після виконання традиційного та ендоскопічного фронтліфтингу у пацієнтів з інволютивними змінами шкіри III ступеня.

ми даними. Ендоскопічний підхід до операції в групі ризику позначився подібною динамікою змін стресової напруги шкіри, проте дещо меншими значеннями його показників. Інтраопераційне застосування перфторану під час ендоскопічної операції привело до найменшого збільшення рівня стресової напруги шкіри, який, починаючи від першого місяця післяопераційного періоду, становив лише +15,1 % відносно вихідних значень та мав незначні коливання протягом року спостереження.

Вивчення динаміки змін шкіри за допомогою апаратної діагностики серед пацієнтів з інволютивними змінами шкіри III ступеня встановило статистично вагоме підвищення біологічного віку шкіри після традиційного фронтліфтингу на 16,9 %, а ендоскопічного – на 14,0 % (рис. 3). Починаючи з 3-го місяця післяопераційного періоду, зміни біологічного віку шкіри при обох видах ліфтингу характеризувалися поступовим зменшенням значень даного параметра, а вже через 6 місяців достовірно не перевищували величину показника, що був визначений перед операцією.

Серед пацієнтів групи ризику з інволютивними змінами шкіри III ступеня виконання традиційного та ендоскопічного фронтліфтингу призводило до вагомого збільшення біологічного віку шкіри через 1 місяць після операції та перевищувало передопераційні показники на 33,5 % та 18,9 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. На подальших етапах спостереження спостерігалось поступове зменшення даного параметра після проведення обох видів операції; в свою чергу, зна-

чення біологічного віку істотно не відрізнялися між собою в залежності від способу втручання. Результати традиційного фронтліфтингу у пацієнтів групи ризику із застосуванням перфторану суттєво не відрізнялись від результатів, отриманих при аналогічному методі втручання без застосування препарату, та були достовірно вищими за вихідні показники. Величина біологічного віку шкіри при ендоскопічній операції з використанням перфторану характеризувалась найменшим збільшенням показника серед усіх варіантів проведення фронтліфтингу у пацієнтів групи ризику та не досягала достовірних змін відносно параметрів, що визначені перед операцією.

У пацієнтів із супутньою патологією при III ступені інволютивних змін показники якості життя в передопераційному періоді були низькими і більшістю значень суттєво варіювали. Через 6 місяців після операції більшою мірою зростало значення показника рольового функціонування в групі після ендоскопічного ліфтингу в порівнянні із традиційним. Більш стабільні результати за показником соціального функціонування також були досягнуті в групі ендоскопічного ліфтингу. Не змінювалися або мали негативну динаміку в обох групах показники фізичного функціонування, болю, загального здоров'я. Обидві групи продемонстрували найбільш виражені позитивні зрушення, які зберігалися протягом 5 років після операції, за показниками соціального й емоційного функціонування. Незначна негативна динаміка показника депресії спостерігалася у пацієнтів в обох групах через

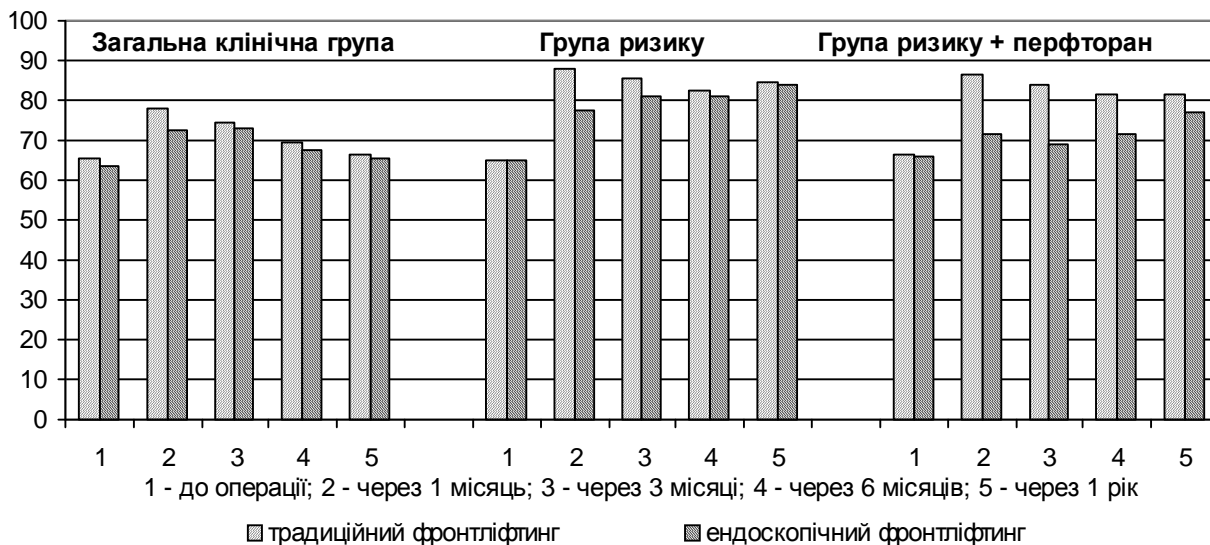


Рис. 3. Динаміка змін біологічного віку шкіри після виконання традиційного та ендоскопічного фронтліфтингу у пацієнтів з інволютивними змінами шкіри III ступеня.

6 місяців після операції. Надалі показник зростає, а через 5 років він перевищував значення передопераційного періоду. Індекс задоволеності життям не продемонстрував суттєвої динаміки в групі після традиційного ліфтингу через 6 місяців після операції й мав слабо позитивну спрямованість в групі після ендоскопічного втручання.

**Висновок.** У загальній клінічній групі пацієнтів з інволютивними змінами шкіри III ступеня післяопераційна динаміка стану шкіри не має суттєвих розбіжностей у залежності від способу виконаної операції. У пацієнтів групи ризику

після проведення фронтліфтингу відбувається різке порушення апаратних параметрів шкіри, починаючи з найближчого післяопераційного періоду, проте інтраопераційне введення перфторану в дозі 5 мл/кг під час проведення ендоскопічного втручання дозволяє попередити розвиток негативної динаміки.

**Перспективи подальших досліджень** пов'язані з аналізом структурно-функціональних перебудов шкіри обличчя і шиї після проведення різних варіантів оперативних втручань з приводу корекції інволютивних змін.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов В. А. Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия / В. А. Белоусов. – С. Пб. : Гиппократ, 1998. – 744 с.
2. Toth B. A. Subperiosteal midface lifting: a simplified approach / B. A. Toth, S. P. Daane // Ann. Plast. Surg. – 2004. – Vol. 52, № 3. – P. 293-296.
3. Петрова И. Н. Экспериментально-клиническое исследование перфторана в реконструктивной челюстно-лицевой хирургии / [И. Н. Петрова, А. А. Орлов, В. П. Ипполитов и др.] // Вопр. реконстр. и пласт. хир. – 2004. – № 3/4. – С.79-81.
4. Закаров А. М. Нарушение кислородного обеспечения организма в острый посттравматический период тяжелой черепно-лицевой травмы / Закаров А. М., Кармен Н. Б., Маевский Е. И. // Росс. биомед. ж. – 2007. – Т. 8. – С. 558-565.
5. Baylis H. I. The deep plane facelift: a 20-year evolution of technique / H. I. Baylis, R. A. Goldberg, N. Shorr // Ophthalmology. – 2000. – Vol. 107. – P. 490-495.
6. Cash T. F. The situational inventory of body-image dysphoria: psychometric evidence and development of a

- short form / T. F. Cash // Int. J. Eat Disord. – 2002. – Vol. 32, № 3. – P. 362-366.
7. Rusticus S. A. Measurement invariance of the appearance schemas inventory-revised and the body image quality of life inventory across age and gender / S. A. Rusticus, A. M. Hubley, B. D. Zumbo // Assessment. – 2008. – Vol. 15, № 1. – P. 60-71.
8. Макаруч О. І. Діагностика ступеня інволютивних змін шкіри обличчя на ґрунті морфологічних критеріїв і за допомогою апарата "Light check-up" / О. І. Макаруч // Морфологія. – 2008. – Т. II, № 2. – С. 20-29.
9. Макаруч О. І. Патоморфологія шкіри обличчя у різних вікових категорій жінок із супутньою внутрішньою патологією / О. І. Макаруч // Морфологія. – 2009. – Т. III, № 4. – С. 41-45.
10. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: [руководство для врачей и научных работников] / [под ред. А. Н. Беловой, О. Н. Щепетовой]. – М. : Антидор, 2002. – 439 с.
11. Снедекор Д. У. Статистические методы в применении к исследованиям в сельском хозяйстве и био-

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики  
логії / Д. У. Снедекор; [пер. с англ.]. – М. : Мир, 1961. – 262 с.  
12. Bailey K. Systems as clusters / K. Bailey // Behav. Sci. – 1985. – Vol. 30, № 2. – P. 98-107.  
13. Лакин Г. Ф. Биометрия: [учеб. пособие для биол. спец. вузов] / Г. Ф. Лакин – [4-е изд., перераб. и доп.]. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF RESULTS OF OPEN AND ENDOSCOPIC FRONTLIFTING IN PATIENTS WITH SKIN INVOLUTIVE CHANGES OF III DEGREE.

©O.I. Makarchuk

*Dnipropetrovsk State Medical Academy*

**SUMMARY.** In this investigation dynamics of skin condition and life quality after opened and endoscopic frontlift is defined. At 23 patients of the general clinical group during carrying out opened and endoscopic frontlift standard anesthetic maintenance was applied. At 11 from 17 patients of risk group during operations in addition intraoperational intravenous injection of plasma substitute with function of carrying over of oxygen, perftoran, in a dose of 5 ml/kg was carried out. In the general clinical group of patients with involutive skin changes of III degree postoperative dynamics of a condition of a skin has no essential divergences depending on a way of the executed operation. Patients of risk group after carrying out frontlift have a sharp infringement of hardware parameters of a skin, since the nearest postoperative period, however intraoperational injection of perftoran in a dose of 5 ml/kg during carrying out endoscopic interventions allows to warn development of negative dynamics.

**KEY WORDS:** frontlift, skin, hardware diagnostic, perftoran.

УДК 616.24 - 002.17: 612.017] - 074/078

## МОРФОЛОГІЧНЕ Й ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ДЕЯКИХ ВАРІАНТАХ ІДІОПАТИЧНИХ ІНТЕРСТИЦІАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЙ

©Н.Є. Моногарова, І.В. Василенко, Н.М. Сургай, Л.А. Стеценко

*Донецький національний медичний університет імені М. Горького*

**РЕЗЮМЕ.** Вивчено морфологію 34 спостережень ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній з імуногістохімічним дослідженням дендритних клітин, (протеїн S-100), макрофагів (CD-68), Т-лімфоцитів (CD-3), В-лімфоцитів (CD-20), а також виявом епітелію, сполучної тканини, гладком'язових структур. Знайдено, що максимально імуноклітинна інфільтрація з формуванням лімфоїдних фолікулів виражена при ідіопатичному фіброзуючому альвеоліті, включаючи і максимальне число дендритних клітин Лангерганса. Мінімальний морфологічний прояв імунних реакцій спостерігався при неспецифічній інтерстиціальній пневмонії. Таким чином, окремі форми ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній відрізняються мірою участі імуноклітинних реакцій в їх патогенезі.  
**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії, морфологія, імуногістохімія.

**Вступ.** Ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії – група хвороб неінфекційної етіології з різною вираженістю запалення і фіброзу, що створюють характерну для кожного з них морфологічну картину і варіант клінічного перебігу і прогнозу (Лискина І.В., Моногарова Н.Є., 2008, Фещенко Ю.І. та інші, 2007) [2, 5].

При цьому найбільш часта форма ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній – звичайна інтерстиціальна пневмонія (ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт) відрізняється несприятливим прогнозом, пацієнти вмирають від легеневої недостатності в середньому протягом 4-5 років (Rosai, Ackerman, 2004) [1, 6].

За період 1995 – 2003 рр. показники захворюваності на ІІП збільшилися в 4 рази, згідно з статистичними прогнозами до 2020 р. інтерстиціальні хвороби легень за кількістю втрат років життя будуть порівняні з раком легенів (Попова Е.Н. та інші, 2005) [3].

Багато досліджень патогенезу цих захворювань вказують на роль імунних чинників у розвитку фіброзу. Про це свідчить виявлений зв'язок цих захворювань з імуноопосередкованими захворюваннями сполучної тканини, наявність у частини пацієнтів циркулюючих антиядерних антитіл (Rosai a Ackerman, 2004). Встановлена у великій кількості випадків наявність в плазмі

циркулюючих автоантитіл до протеїну легеневої тканини (Фещенко Ю.І, Моногарова Н.Є. 2005), локалізованого на епітелії альвеол [4].

**Мета дослідження.** Виходячи з цього, представляє інтерес дослідження морфологічних проявів імунних реакцій при ідіопатичних інтерстиціальних пневмоніях для розкриття окремих ланок патогенезу їх, необхідних для пошуку мішеней терапії.

**Матеріал і методи дослідження.** Вивчено 34 спостереження ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній, узятих при відкритій біопсії легень, з них 6 випадків неспецифічних інтерстиціальних пневмоній (НІП), 2 випадки лімфоїдних інтерстиціальних пневмоній (ЛІП), 26 випадків звичайних інтерстиціальних пневмоній або ідіопатичних фіброзуючих альвеолітів (ІФА). Окрім забарвлення зрізів гематоксиліном і еозином за Ван Гізоном, проводилася PAS-реакція.

У 8 спостереженнях проведено імуногістохімічне дослідження (5 ІФА, 2 НІП і 1 ЛІП) з використанням моноклональних антитіл до панцитокератинів – AE1/AE3, до віментину (маркера сполучної тканини), до десміну і гладком'язового актину (маркерів гладких м'язів), до протеїну S-100 (маркери дендритних клітин), CD-3 (Т-лімфоцити), CD-20 (В-лімфоцити), CD-68 (макрофаги). Всі моноклони фірми ДАКО, система візуалізації En Vision.

**Результати й обговорення.** У переважній більшості випадків ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту (22 з 26) була вираженою, і лише в 4 випадках помірною клітинна інфільтрація, переважно лімфо-гістіоцитарна, з домішкою плазмочитів, зрідка одиничних поліморфноядерних лейкоцитів (еозинофілів або нейтрофілів). Інфільтрат розташовувався в різко потовщених міжальвеолярних перегородках, в осередках склерозу, і лише в крупних полях рубцевої тканини інтенсивність запально-клітинної інфільтрації знизилася до слабкої.

В більшості випадків (17 з 26) виявлялося велике число крупних і дрібних лімфоїдних фолікулів без центрів розмноження, в 7 випадках лімфоїдних фолікулів було невелике число різних за розмірами, і лише в 2 випадках вони не виявлялися, хоча був помірно виражений дифузний клітинний інфільтрат.

При імуногістохімічному дослідженні Т-лімфоцити, які експресують CD-3, виявлялися по периферії лімфоїдних фолікулів, в клітинних інфільтратах в міжальвеолярних перегородках, при різкому потовщенні їх часто під епітелієм альвеол, інколи міжепітеліально. Серед фіброзної стромі зустрічалися в помірній і малій кількості.

В-лімфоцити з експресією CD-20 були густо розташовані в центрі лімфоїдних фолікулів і роз-

сіювалися в перифолікулярному інфільтраті, рідко зустрічалися невеликими купками далеко від лімфоїдних фолікулів.

Великі CD-68 позитивні макрофаги у значній кількості спостерігалися в просвіті альвеол при звичайному забарвленні з вакуолізованою цитоплазмою, рідше зустрічалися серед альвеолоцитів, в пласті клітин, що вистилають альвеоли.

Дрібніші, часто з відростками макрофаги виявлялися в стромі в різній кількості: від помірної довкола фолікулів, у вигляді осередкових скупчень, і до малої, розкиданих серед інфільтрату. Інколи велика кількість макрофагів виявлялася у осередках склерозу.

Клітини з експресією протеїну S-100, тобто клітини Лангерганса, за морфологією великі, з довгими відростками, рідше дрібні, розташовувалися серед епітелію альвеол, в лімфоїдних фолікулах і перифолікулярно, рідше в стромі серед клітинного інфільтрату. Розподілені вони нерівномірно від 10 до 45 клітин у полі зору при збільшенні 200, але їх число місцями досягало і 60-70 в полі зору.

При неспецифічній інтерстиціальній пневмонії в більшості випадків була слабка клітинна інфільтрація, що місцями досягала помірної інтенсивності, переважно лімфо-гістіоцитарна, місцями з домішкою еозинофілів. Лімфоїдних фолікулів було мало і вони були дрібними в 4 випадках, в двох вони були відсутні.

При імуногістохімічному дослідженні Т-лімфоцити, які експресують CD-3, були відсутні або в незначній кількості спостерігались в лімфоїдних фолікулах. В окремих клітинних інфільтратах їх було мало, місцями до помірної кількості.

В-лімфоцити з експресією CD-20 виявлялися в дрібних лімфоїдних фолікулах, але фолікулів було мало. Поза фолікулами в клітинних інфільтратах В-лімфоцитів було мало або вони були відсутні.

CD-68 позитивні крупні макрофаги зустрічалися в просвіті альвеол. У лімфоїдних фолікулах виявлялася велика кількість дрібних макрофагів, часто майже всі клітини фолікулів були представлені макрофагами. У стромі дрібні макрофаги рідко зустрічалися, але спостерігались невеликі осередки значного скупчення їх.

Великі і дрібні, з відростками, клітини Лангерганса з експресією протеїну S-100 були розкидані в помірній кількості, максимальне число їх до 30 у полі зору при збільшенні 200. Довкола фолікулів, в стромі найчастіше виявлялося 4-7, до 10 клітин.

При лімфоїдній інтерстиціальній пневмонії клітинна інфільтрація стромі була переважно помірно вираженою, лімфоїдних фолікулів було багато, як великих, так і дрібних.

Імуногістохімічне дослідження виявило невелике число CD-3 позитивних Т-лімфоцитів. У крупних лімфоїдних фолікулах їх немає, але зустрічаються по периферії окремих лімфоїдних фолікулів, в дрібних лімфоїдних інфільтратах, більше в інфільтратах довкола судин. Окремі Т-лімфоцити розкидані в стромі. CD-20 позитивних В-лімфоцитів багато в лімфоїдних фолікулах, де практично всі клітини експресують CD-20. В-лімфоцити утворюють дрібні групки клітин, а також окремі клітини розкидані в стромі.

CD-68 позитивні макрофаги розташовані нерівномірно. Крупних макрофагів багато в просвіті альвеол. Є ділянки, де багато дрібних макрофагів серед лімфоїдного інфільтрату (до 60 клітин у полі зору при збільшенні 200), є ділянки, де їх 20-30 у полі зору або ще менше, в межах 10 у полі зору того ж збільшення.

Також нерівномірно розподілені і клітини Лангерганса, з експресією протеїну S-100. Переважають поля зору, де їх 3-5 клітин і вони дрібні, рідко в крупних лімфоїдних фолікулах їх число складає близько 10, ще рідше зустрічаються ділянки із скупченням лімфоїдної тканини довкола бронхів, судин, де виявляється велике число дрібних клітин, до 40-55 в одному полі зору при збільшенні 200.

**Висновки.** 1. Проведене дослідження виявило значні відмінності у ступені вираженості і складі імуноклітинного інфільтрату у вивчених трьох формах ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній.

2. Максимально виражена інфільтрація у випадках ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту, де вона в переважаючій більшості випадків є різкою з великим числом крупних і дрібних лімфоїдних фолікулів, що складаються з В-лімфоцитів в центрі, Т-, В-лімфоцитів по периферії. У стромі далеко від лімфоїдних фолікулів, поблизу альвеолярного епітелію переважають Т-лімфоцити. Менше було число макрофагів в стромі, багато їх зустрічалось в просвіті альвеол. Також максимальне число клітин Лангерганса виявлялося при ІФА в порівнянні з іншими формами ІП.

3. При неспецифічній інтерстиціальній пневмонії імуноклітинна інфільтрація була мінімально виражена, переважала слабка дифузна інфільтрація, рідко зустрічалися і були дрібними лімфоїдні фолікули, і, що особливо дивно, в них переважали макрофаги, хоча виявлялися і В-лімфоцити, останніх було мало або вони були відсутні в дифузному інфільтраті, де було мало і Т-лімфоцитів. Також мало було і клітин Лангерганса, практично удвічі менше, ніж при ІФА.

4. Проміжне положення вираженості імуноклітинної інфільтрації займає лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія. При ній виявляється в основному помірна дифузна клітинна інфільтрація, але багато лімфоїдних фолікулів з великим числом В-лімфоцитів в них, наявністю Т-лімфоцитів по периферії фолікулів. У дифузному інфільтраті є і Т-, В-лімфоцити, але останні дещо переважають. Багато макрофагів в просвіті альвеол, нерівномірна кількість їх серед дифузного інфільтрату. Також нерівномірна кількість клітин Лангерганса, займаючи по їх кількості проміжне положення між ІФА і НІП.

5. ІФА відрізняється від інших форм ІП максимальною вираженістю імуноклітинних реакцій в легенях. Не можна виключити автоімунну природу цих змін. На користь цього свідчить локалізація клітин Лангерганса поблизу і навіть серед альвеолоцитів.

**Перспективи подальших досліджень.** Можливо, що зміна антигенної структури альвеолоцитів веде до фагоцитозу презентуючими антигену дендритними клітинами Лангерганса з активацією ними лімфоцитів, що розташовуються довкола епітелію і навіть серед епітелію альвеол, або лімфоцитів фолікулів.

Для підтвердження наведених гіпотез потрібні подальші дослідження, на великому матеріалі із застосуванням ширшого спектра моноклональних антитіл.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е., Чучалин А.Г. Идиопатический фиброзирующий альвеолит // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т.6, № 4. – С. 4-14.

2. Лискина И.В. Гистоморфологическая характеристика идиопатических интерстициальных пневмоний И.В. Лискина, Н.Е. Моногарова, Український пульмонологічний журнал. – 2007 – № 4 – С. 37-43.

3. Идиопатический фиброзирующий альвеолит и хронические интерстициальные пневмонии: современные аспекты диагностики и лечения / Е.Н. Попова, Л.В. Козловская, В.В. Фомин, Б.М. Корнев // Consilium medicum. Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2005. – Т. 7, № 4.

4. Фещенко Ю.И. Идиопатический фиброзирующий альвеолит, классификация, эпидемиология, диагностика и лечение / Ю.И. Фещенко, Н.Е. Моногарова // Здоров'я України. – 2005. – № 6-7. – С. 44-45.

5. Фещенко Ю.И. Идиопатические интерстициальные пневмонии: классификация, дифференциальная диагностика / Фещенко Ю.И., Гаврисюк В.К., Моногарова Н.Е. // Український пульмонологічний журнал. – 2007.–№ 2 – С. 5-11.

6. Rosaiy, Ackermann Z.Y. // Surgical Pathology. – 9th ed, 2004. – V. 1. – P. 376-380.

## **MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL RESEARCH OF IMMUNE REACTIONS AT SOME VARIANTS OF IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIAS**

©**N.Ye. Monoharova, I.V. Vasylenko, N.M. Surhay, L.A. Stetsenko**

*Donetsk National Medical University by M. Horkey*

**SUMMARY.** Morphology of 34 cases of idiopathic interstitial pneumonias was studied with immunohistochemical research of dendritic Langerhans' cells (protein S-100), macrophages (CD-68), T-lymphocytes (CD-3), B-lymphocytes (CD-20), and also epithelium, connective tissue, nonstriated muscular structures. It was set that the highest evidence of immune cell infiltration with lymphoid follicles formation was observed at idiopathic fibrosing alveolitis, including maximum number of dendritic Langerhans' cells at it. The lowest morphological manifestations of immune reaction were observed at nonspecific interstitial pneumonia. Lymphoid interstitial pneumonia takes intermediate place in this respect. Consequently, some forms of idiopathic interstitial pneumonias discriminate the different degree of participation of immune cells reactions in their pathogenesis.

**KEY WORDS:** idiopathic interstitial pneumonias, morphology, immunohistochemistry.

УДК 618.39-021.3-084:616-018.2-007.1

## **ПРОГНОЗУВАННЯ ЦЕРВІКАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ Й ВТРАТИ ВАГІТНОСТІ ДРУГОГО ТРИМЕСТРУ**

©**Л.Г. Назаренко, Румієх Ісмаїл Хані**

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

**РЕЗЮМЕ.** З метою уточнення критеріїв цервікальної недостатності проведено аналіз серійних ультразвукових досліджень, вивчено залежність довжини шийки матки від наявності дисплазії сполучної тканини. Встановлено, що дисплазії сполучної тканини мають значення фактора ризику втрати вагітності другого триместру і асоціюються з цервікальною недостатністю.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** шийка матки, невиношування, сполучна тканина, дисплазія.

**Вступ.** Актуальність невиношування вагітності (НВ), як клінічної і теоретичної проблеми, визначається високим ступенем впливу на демографічну ситуацію, відсутністю очікуваних результатів в подоланні недоношеності, незважаючи на успіхи в дослідженні факторів ризику і механізмів, які ініціюють передчасні пологи і самовільні викидні. Сьогодні, як і півстоліття тому, частота НВ дорівнює 15-20 % від усіх бажаних вагітностей [1, 2].

Останнім часом позначився диференційований підхід до медичного супроводу жінок з ризиком НВ в різні терміни гестаційного процесу, що обумовлено відмінностями етіопатогенетичних механізмів спонтанного переривання ранньої і пізньої вагітності. Більшість втрат вагітності першого триместру вважаються реалізацією природного відбору і елімінацією аномального продукту зачаття, що обґрунтовує відмову від терапії збереження [1]. У втратах вагітності другого триместру (ВВДТ), який визначається в межах від 14 до 25 завершених тижнів, дотепер ключова роль відводиться хоріоамніоніту, вірусному інфікуванню плаценти [2]. Але відсутність очіку-

ваного ефекту від проведення, в якості етіотропної, протимікробної терапії, зокрема, високий рівень повторних випадків і несприятливого завершення (до 60 %) свідчить про доцільність пошуку інших причинних факторів ВВДТ і можливостей керування ними [3].

В контексті ВВДТ має значення відповідь на питання щодо ролі феномена скороченої шийки матки в II триместрі: чи є це самостійним фактором і предиктором НВ, чи скорочення шийки є лише одним із механізмів реалізації каскаду подій, які включають інфекцію, запалення, ішемію, передчасну активацію ендокринних систем плода тощо.

В клінічній практиці скорочення шийки матки у II триместрі безсимптомної вагітності ототожнюється з цервікальною недостатністю (ЦН), що передбачає первинну і центральну патогенетичну роль маткового (зокрема, цервікального) фактора при ВВДТ.

Єдиним лікувальним заходом при ЦН є цервікальний серкляж, який реалізується шляхом накладання швів або застосуванням песаріїв. Цей суто симптоматичний підхід використовується стерео-



типно і при функціональній, і при органічній ЦН, як у профілактичному, так і терапевтичному режимі, має чималий рівень післяопераційних ускладнень (розрив навколоплідних оболонок, зростання ризику внутрішньоматкової інфекції), що свідчить про необхідність нових досліджень клініко-діагностичного значення особливостей конфігурації шийки матки у різних контингентів вагітних жінок, конкретизації показань до стабілізаційних заходів щодо шийки матки.

В пошуку шляхів вирішення цих питань ми звернули увагу на проблему природжених мутаційних розладів, зокрема недиференційованих сполучнотканинних дисплазій (НДСТ), досить розповсюджених у сучасному репродуктивному поколінні населення України. Передумовою для розгляду ВВДТ з позицій спадкової аномалії сполучної тканини (СТ) є уявлення про особливості будови шийки матки, в якій нормальні анатомічні співвідношення при вагітності передбачають представництво сполучнотканинного компонента більшим за м'язовий, що при НДСТ, внаслідок структурних деформацій колагенових і еластинових волокон, порушення їх синтезу або надмірної деградації, створює передумови для неспроможності функції замикання. Слід зазначити, що невизначена роль системних розладів СТ як можливого джерела недоношеності внаслідок ЦН гальмує реалізацію прогностичного і профілактичного підходів до ВВДТ з позицій спадкової схильності.

**Мета дослідження** – уточнення критеріїв ЦН і ступеня ризику ВВДТ за наявності НДСТ у вагітних жінок на підставі порівняльних проспективних клініко-ехографічних досліджень.

**Матеріал і методи дослідження.** Дане дослідження виконано за методологією “випадок-контроль”. В ході проведення стандартного ультразвукового (УЗ) скринінгу на предмет пошуку вроджених вад розвитку плода в 2008 році із суцільного потоку вагітних жінок, однорідних за етнічними і віковими характеристиками, було сформовано дві клінічні групи по 102 особи в кожній. Критерієм розрізнення була наявність НДСТ, що дозволило визначити основну групу жінок (з клінічно значимим диспластичним фенотипом) і порівняльну (без ознак дисплазії СТ). Умовами включення пацієнток в дослідження були наявність одноплідної вагітності без вад розвитку плода, відсутність тяжкої екстрагенітальної патології в стадії декомпенсації, аномалій розвитку матки, проведення обох етапів скринінгу (I в 11-13 тиж., II – в 18-21 тиж.) в одній установі, з дотриманням єдиного протоколу, інформована згода на додаткові (окрім означеного наказами МОЗ України №№ 503, 582) досліджен-

ня, зокрема, на тестування на НДСТ і на УЗ сканування шийки матки.

Для стандартизованого визначення симптомокомплексу НДСТ використовували оціночну таблицю Л.Н. Фоміної [4], в якій враховано численні універсальні ознаки аномалії СТ, бальний підрахунок яких дозволяє установити помірний і виражений ступінь НДСТ, а 1 ступінь трактувати як варіант норми.

Ультразвукове дослідження виконували на сканері “Sonoace-8000” (“Medison”, Корея). При скануванні шийки матки визначали чотири параметри: (1) довжину шийки, яку вимірювали по лінії, проведеної через центр цервікального каналу, від вагінальної частини децидуальної пластинки (УЗ внутрішнє вічко) до УЗ зовнішнього вічка; (2) діаметр внутрішнього вічка з пошуком феномена “воронкоподібного” U- або “клиноподібного” V- розширення; (3) ширину шийки матки на рівні внутрішнього вічка; (4) товщину передньої стінки перешийка/нижнього сегмента матки.

У проспективному режимі відстежували перебіг вагітності, з наступною оцінкою особливостей ехо-морфометрії шийки матки у жінок з різними варіантами морфотипу в межах НДСТ і остаточною ретроспективною верифікацією клінічного значення цервікального фактора.

При опрацюванні матеріалу використано сучасні математичні методи статистичної обробки даних клінічних досліджень (варіаційний, t-критерій Стюдента, критерій  $\chi^2$ , відносний ризик) і ліцензовані програмні продукти для IBM Pentium IV.

**Результати й обговорення.** При первинному обстеженні жінок основної групи, після констатації НДСТ нами проведено систематизацію зовнішніх і вісцеральних фенів (фенотипових ознак) НДСТ. Це дозволило відзначити, що найбільш розповсюдженим є так званий неklasифікований фенотип (64,7 %), потім ідуть марфаноподібний (21,6 %) і елерсopodobний (13,7 %). Скелетопатії на рівні підвищеної диспластичної стигматизації ( $\geq 3$  ознак) визначено у 78,4 % жінок, шкірні прояви у 37,2 %, косметичний синдром у 36,2 %.

При проведенні скринінгу 1 триместру встановлено, що як в основній, так і порівняльній групах параметри фетометрії відповідають регіональним нормативам, узгоджуються з центильними таблицями. Маркери хромосомної патології (зміни назальних кісток і комірцевого простору) визначені з однаковою частотою (по 3 випадки в кожній групі), з хибно позитивною значимістю, за результатами поглибленого дослідження.

Скринінг II триместру дозволив встановити, що базові параметри фетометрії були нижче 50-ї

центилі в основній групі у 43,2 % спостережень, в тому числі, у 11,8 % – в межах 25 –10 центилей. В контрольній лише в 13,7 % параметри росту плода були нижче 50-ї центилі і з них 2 % – нижче 25-ї. Цей факт можна трактувати як ознаку дещо зниженого потенціалу внутрішньоутробного росту в осіб з НДСТ. Відставання нижче 10-ї центилі на етапі скринінгу II триместру не встановлено в жодному випадку.

Отримані нами дані УЗ цервікометрії наведено в таблиці 1. Як видно із таблиці, ні в порівняльній, ні в основній групах жінок довжина шийки матки з прогресуванням вагітності, з I триместру до II, суттєво не змінилася, не мала відмінностей між вперше вагітними і народжуючими повторно. Поряд з цим, зіставлення середніх показників дозволяє відмітити протилежні тенденції в групах: в напрямку зменшення у жінок з НДСТ, і навпаки, до збільшення у НДСТ-незалежних жінок. В результаті на момент скринінгу II триместру визначилася достовірна відмінність довжини шийки в залежності від наявності НДСТ в бік її скорочення.

Товщина шийки матки в основній групі при прогресуванні вагітності дещо збільшилася, а в контролі залишилася без змін. Зіставлення динаміки довжини і товщини шийки в основній групі дозволяє припустити певну стабільність обсягу цього відділу вагітної матки протягом періоду дослідження, що корелює з неускладне-

ним перебігом вагітності в межах терміну спостереження (до 22 тиж.).

Діаметр внутрішнього вічка в I триместрі не мав відмінностей між групами, проте в II триместрі був більшим при НДСТ, ніж у жінок з нормальним фенотипом. Одночасно простежувалася динаміка на збільшення діаметра внутрішнього вічка в II триместрі відносно I триместру в основній групі, тоді як в порівняльній групі змін цього показника не знайдено.

Товщина передньої стінки перешийка (в II триместрі вважається за можливе використовувати найменування “нижній сегмент”) як в I, так і в II триместрі була меншою в основній групі, тобто при наявності НДСТ.

Таким чином, загальна динаміка конфігурації шийки матки в обстежених групах має певні відмінності, сутністю яких є чітка залежність від наявності у жінок ознак НДСТ.

У проспективному дослідженні нами проаналізовано клінічні особливості і завершення вагітності у зіставленні з показниками УЗ цервікометрії. В результаті встановлено, що середня тривалість вагітності в основній групі (36,1±1,1 тиж.) достовірно нижча, ніж в порівняльній (38,9±0,8 тиж., p<0,05). На формування цього показника вплинуло те, що абсолютна більшість випадків недоношування вагітності посіла місце в основній групі: 4 пізніх аборти, 6 – дуже ранніх передчасних пологів, 2 – передчасні пологи до

Таблиця 1. Параметри шийки матки при ультразвуковому дослідженні вагітних жінок з НДСТ і нормальним фенотипом

Показники	Основна група (НДСТ +)		Порівняльна група (НДСТ -)	
	11-13 тижнів	18-21 тижнів	11-13 тижнів	18-21 тижнів
Довжина шийки матки (мм)				
<i>середня</i>	35,5±5,1	29,8±3,8 <sup>1</sup>	35,7±3,3	40,5±3,5
<i>діапазон</i>	28-44	24-36	28-45	32-47
<i>вперше вагітні</i>	35,3±4,0	30,6±3,1 <sup>1</sup>	35,4±3,1	40,6±3,6
<i>повторновагітні</i>	35,4±5,5	27,9±2,8 <sup>1</sup>	35,6±3,5	40,2±3,4
Діаметр внутрішнього вічка (мм)				
<i>середній</i>	2,6±0,3	5,1±0,5 <sup>1,2</sup>	2,8±0,5	3,4±0,4
<i>діапазон</i>	2-5	3-7	2-5	2-6
Товщина шийки матки (мм)				
<i>середня</i>	25,1±1,6	33,1±2,4 <sup>2</sup>	29,2±2,1	29,1±1,9
<i>діапазон</i>	23-29	30-36	27-32	26-31
Товщина передньої стінки нижнього сегмента (мм)				
<i>середня</i>	8,3±0,6 <sup>1</sup>	8,0±0,6 <sup>1</sup>	10,5±0,7	10,0±0,8
<i>діапазон</i>	7-10	7-9	9-13	9-11

Примітки: <sup>1</sup> – показник достовірності порівняння даних жінок основної і порівняльної груп в аналогічному терміні вагітності;

<sup>2</sup> – показник достовірності порівняння показників I і II триместрів в межах одної групи.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

34 тижнів. В порівняльній групі мали місце 2 спостереження передчасних пологів (в 32 і 35 тиж.), причинами яких були багатоводдя і реалізація внутрішньоматкового інфікування. Таким чином, при загальній частоті недоношування в обстеженого контингенту на рівні 6,8 % (14 випадків із 204), 85,7 % відбулося у жінок з НДСТ, 71,4 % належать до категорії ВВДТ, і це можна вважати підтвердженням нашої робочої гіпотези, що саме особи з НДСТ є головним джерелом самовільної ВВДТ.

Індивідуальний ретроспективний розгляд кожного випадку ВВДТ з урахуванням особливостей УЗ цервікометрії дозволив відзначити, що в усіх довжина шийки в ході скринінгу II триместру була нижче 30 мм, а в 3 – скорочення шийки поєднувалося з воронкоподібною дилатацією внутрішнього вічка, яка займала близько 50 % довжини цервікального каналу. Подібну картину (U-подібне розширення внутрішнього вічка) ми спостерігали також у 8 жінок основної групи, які мали шийку більш ніж 35 мм в довжину, при тому, що висота “воронки” не перевищувала 1/3 довжини шийки. Серед них ВВДТ і пологів до 34 повних тижнів не було.

Таким чином, відносний ризик недоношування при НДСТ є статистично достовірним (ВР

5,6 при 95 % довірчого інтервалу 1,39-22,23;  $p < 0,001$ ), і об'єктивізації цього ризику сприяє аналіз конфігурації шийки матки в межах скринінгу II триместру. Скорочення шийки менш 30 мм з формуванням воронкоподібною дилатації цервікального каналу асоціюється з НДСТ у вагітної жінки, а також має прогностичне значення ВВДТ ( $\chi^2 = 12,5$ ;  $p < 0,001$ ), що дозволяє розраховувати на ефективність профілактичних заходів при їх своєчасному застосуванні.

**Висновки.** Наявність НДСТ у вагітної жінки є вірогідною передумовою безсимптомного скорочення шийки матки і ЦН, що дозволяє доповнити підхід до профілактики ВВДТ з позицій прогнозованого ризику, асоційованого зі спадковими порушеннями СТ, який варто враховувати при проведенні УЗ II триместру.

Критерієм прогнозування ЦН у жінок з НДСТ слід вважати скорочення шийки менш 30 мм в терміні вагітності до 22 тиж, з формуванням воронкоподібною дилатації цервікального каналу до 50 % його довжини.

**Перспективи подальших досліджень.** Використання прогностичного підходу, опрацьованого в даному дослідженні, має перспективу позитивного впливу на рівень невиношування вагітності.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Ранние сроки беременности / Под ред. проф. В.Е. Радзинского и А. А. Оразмурадова. – М., 2005. – 448 с.  
2. Srinivas S.K., Ernst L.M., Edlow A.G., Elovitz M.A. Can placental pathology explain second-trimester pregnancy loss and subsequent pregnancy outcomes? // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – #10. – P. 402-405.

3. Lee S.E., Romero R., Park Ch.-W., Jun J.K., Yoon H.B. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – 198:633.e1-633.e8.  
4. Фомина Л.Н. Клинические формы соединительнотканной дисплазии у детей: Учебное пособие. – Петрозаводск : ПетрГУ, – 2001. – 60 с.

## PREDICTION CTRVICAL INSUFFICIENCY AND SECOND-TRIMESTER PREGNANCY LOSS

©L.G. Nazarenko, Ismail Haniya Rumieh

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

SUMMARY. In order to clarify criteria for cervical insufficiency analysis of serial ultrasound studied of the length dependence on the availability of cervical dysplasia tissue was performed. Established that connective tissue dysplasia is relevant risk factor of second trimester pregnancy loss and is associated with cervical insufficiency.

KEY WORDS: cervix, miscarriage, connective tissue dysplasia.

## КИСЕНЬНЕЗАЛЕЖНІ ФУНКЦІЇ ФАГОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

© **Є.М. Нейко**, П.Р. Герич, М.М. Островський, Л.М. Томащук

*Івано-Франківський національний медичний університет*

**РЕЗЮМЕ.** У 90 хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) II і III ст. в порівнянні з практично здоровими особами (ПЗО) встановлено зниження показників спонтанного лізосомального тесту (ЛТ) нейтрофілів з підвищенням коефіцієнта стимуляції (КС). У хворих на ХОЗЛ з кардіоваскулярними системними ефектами на відміну від ПЗО і хворих на ізольований перебіг ХОЗЛ виявлено підвищення вмісту в нейтрофілах і моноцитах кислоти фосфатази (КФ) та катіонних білків (КБ) за даними спонтанних і стимульованих тестів, а також стимульованого ЛТ нейтрофілів. Показники спонтанного і стимульованого ЛТ моноцитів, спонтанного ЛТ нейтрофілів і КС клітин (за виключенням підвищеного КС нейтрофілів в ЛТ) при ХОЗЛ з кардіоваскулярними ефектами не відрізнялися від аналогічних показників у контролі.

Результати проведених досліджень можуть слугувати тестом у диференційній діагностиці поєданого перебігу ХОЗЛ і кардіоваскулярних ефектів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** лізосомальний тест, ХОЗЛ, кардіоваскулярні ефекти.

**Вступ.** В XXI століття людство входить з новою проблемою: спостерігається надмірне збільшення числа хворих на ХОЗЛ. За даними ВООЗ, за економічними збитками ХОЗЛ з 12-го місця в 1990 р. переміститься на 5-те місце до 2020 року, випередивши всі інші захворювання респіраторної системи, в т. ч. туберкульоз легень [14, 16, 18]. ХОЗЛ веде до інвалідизації в середньому через 10 років після встановлення діагнозу, і більше ніж в половині випадків – це особи, молодші 50 років [4]. Драматизм і актуальність проблеми полягають не тільки в поширеності ХОЗЛ, але і у високій смертності хворих. В умовах погіршення екології і при збереженому темпі поширення тютюнокуріння, ХОЗЛ, як причина смерті, до 2020 року вийде на третє місце у світі [18].

Неспецифічний запальний процес у легенях, порушення механізмів відновлення резистентності організму, схильність до трансформації компенсаторно-адаптаційних реакцій у патологічні сприяють розвитку значних системних проявів при ХОЗЛ [15]. За даними С.Н. Авдеева (2007, 2008), механізми, які лежать в основі системних проявів, достатньо різносторонні і на даний час вивчені недостатньо. Серед них важливе місце займають: гіпоксемія, паління, малорухомих спосіб життя і системне запалення [1, 3].

Сучасними дослідженнями доведено, що порушення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) відіграють важливу роль у розвитку бронхоконстрикції. Інтенсифікація ПОЛ спричиняє стимулювальний вплив на опасисті клітини, які посилюють секрецію біологічно активних речовин [4]. Механізми утворення активних форм кисню (АФК) різні [17]. В їх генерації беруть участь активовані альвеолярні макрофаги,

нейтрофіли крові, багато ферментів (альдегідоксидаза, ксантинооксидаза, простагландинсинтаза, супероксиддисмутаза, НАДФН-цитохром, С-редуктаза і ін.) та двовалентне залізо. Вільні радикали являють собою молекулярні частинки, які мають непарний електрон на зовнішній орбіті і володіють високою реакційною здатністю. До них відносять первинні: семіхінони, супероксид, монооксид азоту (NO) і вторинні радикали: радикал гідроксиду, радикали ліпідів, радикали антиоксидантів, радикали, які утворюються в організмі при природному метаболізмі ксенобіотиків; радикали, які утворюються при дії світла. Головними продуцентами АФК в організмі виступають активовані фагоцити (моноцити і гранулоцити крові, тканинні макрофаги), які виділяють супероксид в реакції, що каталізується ферментним комплексом – НАДФН-оксидазою. Після розпізнавання, прикріплення і, особливо, захоплення об'єкта фагоцити захоплюють позаклітинний кисень ( $O_2$ ) і потім генерують супероксид аніон ( $2O_2^-$ ), перекис кисню ( $H_2O_2$ ), гідроксилу радикал (ОН), гіпохлорну (НОСІ) і гіпобромну (НОВr) кислоти, що і складає суть респіраторного вибуху. Сам процес генерації здійснюється за допомогою НАДФН-оксидази (В.М. Babior, 2002):  $НАДФН + 2O_2 \rightarrow НАДФ + 2O_2^- + H^+$  (супероксид).

Супероксидні радикали в подальшому можуть мати різні перетворення. У фізіологічних умовах при відсутності іонів металів змінної валентності АФК перетворюються в перекис кисню за допомогою ферменту супероксиддисмутази. Фагоцити використовують перекис кисню для перетворення його в гіпохлорид-сполуку, яка розчиняє мембрани бактеріальних клітин: ця реакція каталізується ферментом мієлопероксидазою. АФК, зокрема радикали гідроксиду, су-

пероксида, гіпохлориду і ін., хімічно дуже активні і пошкоджують білки, нуклеїнові кислоти і ліпіди біологічних мембран. Дві останні реакції викликають дуже негативні наслідки для клітин.

В живому організмі утворення АФК проходить постійно і безперервно. Концентрація їх в плазмі має строго визначений стаціонарний рівень (0,1-0,8 м/г тканинних ліпідів). Наявність в організмі АФК у фізіологічних концентраціях, які тропні до ліпідів, є одним із важливих факторів для нормального функціонування клітин і є невід'ємною умовою правильного ходу реакцій імунітету. Крім того, у фізіологічних умовах перекиси ліпідів необхідні для синтезу простагландинів, стероїдних гормонів, активації і пригнічення деяких ферментативних реакцій, генерації і проведення нервового імпульсу, адекватного перебігу біологічних процесів.

У фізіологічних умовах процес вільнорадикального окислення ліпідів перебігає на низькому рівні, але картина різко змінюється при надмірній появі ендогенних і екзогенних АФК [6]. Наслідки гіперактивації ПОЛ для епітеліальних клітин бронхолегеневого комплексу полягають в порушенні проникності клітинних мембран, накопиченні в цитоплазмі продуктів окисного фосфорилування, активації лізосомальних ферментів, що і приводить до їх смерті.

Міграція фагоцитів у вогнище запалення може мати як сприятливі, так і несприятливі наслідки. Перші пов'язані з здатністю фагоцита захоплювати і елімінувати мікробний збудник завдяки АФК, ферментам і медіаторам. Негативні наслідки можуть викликатися надмірною кількістю АФК, які можуть інактивувати фактори запалення (хемокіни і цитокіни). Це спричиняє ослаблення захисної реакції і у випадку серйозної інфекції значно обтяжує перебіг захворювання. В цих умовах навіть опсонізація, яка є майже обов'язковою умовою для успішного фагоцитозу, може посилювати пошкодження тканин господаря [3, 7].

Гіперпродукція АФК фагоцитарними клітинами, яка зв'язана з посиленням їх кисень-залежного метаболізму, є важливою ланкою в механізмах розвитку імуносупресії, в тому числі і при захворюванні бронхолегеневої системи [11, 12, 13]. Менше вивчені кисеньнезалежні функції циркулюючих фагоцитів при ХОЗЛ [12].

На даний час іде активний пошук лікарських препаратів, які здатні були б збільшувати кількість фагоцитуючих клітин у місці запалення і підвищувати їх функціональну активність, тобто збільшувати їх кисеньнезалежний метаболізм [2].

**Мета дослідження** – вивчення кисеньнезалежного метаболізму фагоцитуючих клітин периферійної крові у хворих з ізольованим пере-

бігом ХОЗЛ в порівнянні з хворими на ХОЗЛ з системними кардіоваскулярними ефектами і ПЗО.

**Матеріал і методи дослідження.** У даній роботі наведені результати вивчення клінічних проявів та кисеньнезалежних функцій нейтрофілів і моноцитів у хворих із загостренням ХОЗЛ залежно від активності загострення, характеру перебігу і системності процесу.

Обстежено 90 пацієнтів із ХОЗЛ. Всі обстежені хворі були репрезентовані за віком, статтю, тяжкістю захворювання, активністю і системністю запального процесу. 35 хворих, із них 31 (88,57 %) чоловік із ізольованим перебігом ХОЗЛ II і III ст. склали основну групу і 55 хворих, із них 51 (92,7 %) чоловік із ХОЗЛ II і III ст. в поєднанні з системними кардіоваскулярними ефектами – склали групу порівняння. Хворі були у віці від 40 до 77 років (середній вік склав  $56,0 \pm 14,3$  роки). Хворих з IV ст. ХОЗЛ не було, оскільки такі хворі вимагають лікування в умовах відділення інтенсивної терапії. Контрольну групу склали 18 ПЗО без наявних ознак захворювань респіраторного тракту та іншої патології внутрішніх органів.

В дослідження були включені хворі із загостренням ХОЗЛ, які відповідали таким критеріям: госпіталізація в стаціонар через загострення ХОЗЛ; вік  $>40$  років;  $ОФВ_1 < 60$  % від належного і  $ОФВ_1 / ФЖЄЛ < 70$  %; приріст  $ОФВ_1$  після інгаляції  $\beta_2$ -агоністом короткої дії менше 12 % ( $< 200$  мл) порівняно з вихідним значенням.

Діагноз ХОЗЛ був верифікований за стадіями захворювання відповідно до наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 року "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" та положеннями, сформульованими в документі GOLD [18].

У всіх пацієнтів вивчені розвиток хвороби, особливості перебігу захворювання та стан основних функціональних систем. Дослідження проведені за згодою етичного відділу ІФНМУ. Діагноз системних проявів або супутньої патології був верифікований на попередніх етапах лікування і обстеження, а окремим хворим проводилися додаткові спеціальні методи дослідження. Крім того, всім пацієнтам проводили загальноклінічні та лабораторно-інструментальні обстеження.

Для визначення рівня статистичної значимості (р) зміни від вихідного рівня та кореляції між показниками використовували комп'ютерну програму "Statistica for Microsoft". Різниця між показниками вважалася статистично достовірною за умови ( $p < 0,05$ ).

Базова терапія призначалась відповідно до наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 року "Про затвердження клінічних протоколів надан-

ня медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія” та положень, сформульованих в документі GOLD [18].

Популяції моноцитів і нейтрофілів периферійної крові людини отримували за допомогою центрифугування на подвійному градієнті щільності 1,077 і 1,093 фіколу-верографіну [7]. Після 40 хв центрифугування при температурі 4 °С і швидкості 1500 об/хв утворювалися дві інтерфази. Верхня інтерфаза (на межі плазма-верифікол щільністю 1,077) складалася із моноклеарних клітин – 80 % лімфоцитів, 15-18 % моноцитів і незначного (2-3 %) додатка гранулоцитів. Нижня інтерфаза (на границі градієнтів розчинів щільністю 1,077-1,092) являла собою на 98-100 % популяцію нейтрофілів. Розділення моноцитів і лімфоцитів здійснювали методом ізокінетичного центрифугування протягом 5 хв при 400 об/хв в градієнті перколу щільністю 1,060 [19]. Суміш клітин доводили до концентрації  $5 \times 10^6$  в 1 мл, життєздатність клітин в тесті з трипановим синім складала 98-99 %. Виділені клітини досліджували на вміст кислій фосфатази і катіонних білків в спонтанних і стимульованих вбитим стафілококом тестах спектрофотометричним методом [13] з розрахунком КС клітин. Результати реакцій виражали в одиницях оптичної щільності з врахуванням кількості клітин, які прилипли до пластику ( $ОД \times 10^{-3}$ ). Функції клітин (моноцитів і нейтрофілів) оцінювали також з допомогою спонтанного і стимульованого стафілококом тесту (ЛТ) з акридинним оранжевим методом люмінесцентної мікроскопії [7] з розрахунком індексу люмінесценції лізосом і КС на люмінесцентному мікроскопі “Люмам И-3” [9, 10].

**Результати й обговорення.** За результатами обстеження, кардіоваскулярні системні ефекти були найбільш поширеними серед обстежуваних пацієнтів. Встановлено нейроциркуляторну дистонію, артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця (стенокардія напруження, перенесені інфаркт міокарда і стентування). Артеріальна гіпертензія I і II ст. нами виявлена у 54 (60,0 %) хворих, серед них у 19 (35,18 %) пацієнтів з помірним перебігом тяжкості ХОЗЛ і у 35 (64,82 %) хворих з тяжким перебігом. У більшості пацієнтів артеріальна гіпертензія була нетяжкою і відповідала I ст. Артеріальна гіпертензія у хворих на ХОЗЛ з супутнім цукровим діабетом спостерігалась частіше і перебігала тяжче, ніж в групі ХОЗЛ без цукрового діабету. Наявність артеріальної гіпертензії встановлювали на основі трикратної реєстрації підвищення АТ >140/90 мм рт. ст. при вимірюванні артеріального тиску за методом Н.С. Короткова або при прийомі пацієнтом гіпотензивних препаратів, які були призначені раніше.

Серед обстежених нами пацієнтів перенесений інфаркт міокарда встановлено у 6 (5,4 %) випадках, стенокардію напруження – у 17 (18,8 %) пацієнтів і серцеву недостатність I і II ст. – у 11 (12,2 %) хворих. Операцію стентування перенесли 3 (1,3 %) пацієнти. Така пильна увага до наявності кардіоваскулярних ефектів у хворих на ХОЗЛ пояснюється тими обставинами, що ішемічна хвороба серця і серцева недостатність є одними із лідируючих причин смерті хворих на ХОЗЛ [20]. За даними великих популяційних досліджень, ризик смерті від серцево-судинної патології у хворих на ХОЗЛ підвищений у 2-3 рази і складає приблизно 50 % від загальної кількості летальних випадків [18, 20–22].

На початку лікування (на час первинного огляду) в усіх хворих обох груп інтенсивність кашлю перевищувала вихідний рівень (до загострення ХОЗЛ) та в однаково значної більшості пацієнтів кашель був сильним – у 29 (82,85±8,2 %) хворих основної групи та у 44 (80,0±9,2 %) пацієнтів групи порівняння, у решти хворих обох груп – помірним.

Виникнення загострення ХОЗЛ також в усіх обстежених хворих призвело до збільшення кількості харкотиння – у більшості пацієнтів його об'єм був в межах 60-90 мл на добу.

Загострення ХОЗЛ в усіх хворих проявлялось збільшенням гнійності мокротиння – стало гнійним у 25 (71,42±9,9 %) пацієнтів основної групи та у 48 (87,27±10,3 %) хворих групи порівняння, у решти хворих обох груп – слизисто-гнійним.

Одним із основних проявів загострення ХОЗЛ в усіх обстежених хворих було збільшення прояву задишки, яка турбувала при незначному фізичному навантаженні значну більшість пацієнтів – у 31 (88,57±6,9 %) хворого основної групи та у 51 (92,72±7,9 %) пацієнтів групи порівняння, у решти хворих обох груп задишка проявлялась в стані спокою.

Загострення ХОЗЛ у зіставній більшості хворих груп дослідження також проявлялось підвищенням температури тіла, яка була вищою за 38 °С у 3 (10,0±6,9 %) хворих основної групи та у 2 (10,5±7,9 %) пацієнтів групи порівняння; в межах 37-38 °С – у 9 (52,0±10,5 %) хворих основної групи та у 10 (52,6±11,4 %) пацієнтів групи порівняння.

Загострення ХОЗЛ в більшості хворих груп дослідження супроводжувалось погіршенням бронхіальної прохідності у порівнянні з показниками ПЗО: у 18 (62,06±8,92 %) хворих основної групи та у 12 (63,2±10,9 %) – групи порівняння, значення  $ОФВ_1$  були в межах до 70 % від належних значень; у 9 (31,0±10,5 %) хворих основної групи та у 5 (26,3±9,8 %) пацієнтів групи порівняння значення  $ОФВ_1$  були в межах 50-70 % від належних значень та у 2 (6,9±5,9 %) хворих

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

основної групи і у 2 (10,5±6,9 %) пацієнтів групи порівняння значення ОФВ<sub>1</sub> були в межах 30-50 % від належних значень.

Кількість лейкоцитів у крові у пацієнтів обох груп становила (9,8±0,8)×10<sup>9</sup>/л та (10,1±1,0)×10<sup>9</sup>/л, відповідно, ШОЕ (13,9±2,5) мм/год та (13,1±2,2) мм/год, відповідно. Таким чином, наведені дані свідчать про повну зіставність груп порівняння за усіма клініко-функціональними проявами захворювання на момент початку дослідження.

Встановлено (табл. 1), що у хворих на ізольований перебіг захворювання, в порівнянні з контролем, зміни функцій циркулюючих фагоцитів за типом зниження показників відмічали

тільки по відношенню до нейтрофілів в ЛТ. Константовано також підвищення КС нейтрофілів в цьому тесті. У хворих на ХОЗЛ в поєднанні з кардіоваскулярними ефектами на відміну від ПЗО виявлено підвищення функціональної активності моноцитів і нейтрофілів, яке супроводжується вірогідним збільшенням вмісту в клітинах КФ і КБ, за даними спонтанних і стимульованих тестів, а також стимульованого ЛТ нейтрофілів. В той же час показники спонтанного ЛТ нейтрофілів і КС клітин (за виключенням підвищеного КС нейтрофілів в ЛТ) при ХОЗЛ з системними кардіоваскулярними ефектами майже не відрізнялися від таких в контрольній групі.

Таблиця 1. Кисеньнезалежні реакції фагоцитуючих клітин периферійної крові у хворих на ХОЗЛ

Показник	ПЗО (n=18)	Хворі основної групи (n=35)	Хворі групи порівняння (n=55)
Кисла фосфатаза (КФ) моноцитів, ОДх10 <sup>-3</sup>	171,3±49,6	170,9±41,4	228,4±89,1*^
	191,6±46,4	194,9±86,1	247,2±119,8*^
Кисла фосфатаза нейтрофілів, ОДх10 <sup>-3</sup>	148,4±38,2	163,2±58,8	239,5±79,1*^
	177,3±52,9	180,9±50,01	270,3±128,7*^
Катіонні білки (КБ) моноцитів, ОДх10 <sup>-3</sup>	62,1±17,9	65,3±21,0	137,1±39,1*^
	64,4±29,8	65,8±24,2	166,9±111,9*^
Катіонні білки нейтрофілів, ОДх10 <sup>-3</sup>	62,9±17,8	65,8±18,5	154,9±60,1*^
	57,9±18,9	62,9±18,6	155,7±60,1*^
Лізосомальний тест моноцитів	4,20±1,3	4,25±1,1	4,3±1,2
	4,4±1,2	5,1±1,4	4,9±1,6
Лізосомальний тест нейтрофілів	5,7±1,45	4,2±1,1	5,7±1,9^
	6,8±1,0	5,6±2,9	6,8±2,1*

Примітка. Числівник: показник спонтанних тестів, знаменник: показник стимульованих тестів. \* p<0,05 між групою і контролем, ^ p<0,05 в порівнянні між групами.

Порівняно з хворими основної групи у хворих на ХОЗЛ з кардіоваскулярними системними ефектами в циркулюючих фагоцитах були суттєво підвищені спонтанна і стимульована продукція КФ і КБ, показники спонтанного ЛТ нейтрофілів. Вірогідної різниці в показниках КС клітин і ЛТ моноцитів у хворих обох груп порівняння не виявлено (p>0,05).

Таким чином, виконані дослідження показали, що у хворих на ХОЗЛ з системними кардіоваскулярними ефектами, на відміну від ПЗО і хворих на ізольований перебіг ХОЗЛ, більшою мірою проявляється активація кисеньнезалежних функцій моноцитів і нейтрофілів за даними визначення КФ – маркера стану мембран лізосом [8, 16] і КБ – важливого фактора антибактеріального захисту [3, 13], а також показників стимульованого ЛТ нейтрофілів – інтегрального фагоцитарного показника [5, 14]. Отримані дані певною мірою знаходяться у відповідності з поодинокими даними літератури [1, 12].

**Висновок.** Можна вважати, що проведене дослідження підтвердило наявність активації кисеньнезалежних функцій циркулюючих фагоцитів (особливо нейтрофілів) у хворих на ХОЗЛ II і III ст. Вивчення функцій циркулюючих фагоцитів за результатами визначення кисеньнезалежного метаболізму дозволяє стверджувати про присутність системного запального процесу в організмі, який є патогенетичною основою, фоном, на якому можуть розгортатися системні ефекти ХОЗЛ, зокрема кардіоваскулярні реакції.

**Перспективи подальших досліджень.**

Слід відмітити, що дані дослідження проводились у хворих із загостренням ХОЗЛ, що, можливо, могло бути причиною змін кисеньнезалежної функції фагоцитів. Важливим, на нашу думку, було б проведення порівняння наших даних з результатами обстеження хворих у фазі ремісії. Це положення спонукає нас до проведення наступних досліджень і зіставлення отриманих результатів, а також до пошуку медикаментозних засобів для корекції виявлених порушень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104-116.
2. Арифханова С.Н. Клеточные реакции в бронхолегочной системе при обострении хронической обструктивной болезни легких с кумуляцией пестицидов в организме / С.Н. Арифханова, К.Н. Убайдуллаева // Пульмонология. – 2007. – № 5. – С. 69-74.
3. Белоцкий С.М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С.М. Белоцкий, Р.Р. Автолион – М.: Издательство БИНОМ, 2008. – 240 с.
4. Бронхит (механизмы хронизации, лечение, профилактика) / Под ред. А.Н. Кокосова. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 178 с.
5. Долгушин И.И., Нейтрофилы и гомеостаз / И.И. Долгушин, О.В. Бухарин. – Екатеринбург, 2001.
6. Зенков Н.К. АКМ – главное оружие фагоцитов в борьбе с микроорганизмами / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньшикова В кн.: Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и болезни человека. – Смоленск, 2005. – С. 24-25.
7. Иммуный статус, принципы его оценки и коррекция иммунных нарушений / В.Г. Передерий, А.М. Земсков, Н.Г. Бычкова и др. – К.: Здоров'я, 1995. – 211 с.
8. Калия Е.С. Исследование метаболического статуса иммунокомпетентных клеток при системной красной волчанке / Е.С. Калия // Мед. иммунология. – 2001. – Т. 4, № 2. – С. 198.
9. Колесников В.А. Ранние изменения свойств ДНП клеток печени после частичной гепатэктомии / Колесников В.А., Куц А.А., Зеленин А.В. // Доклад АН СССР. – 1973. – Т. 212, № 2. – С. 498-501.
10. Микроспектрофлуориметрическое изучение нуклеиновых кислот лимфоидного ряда / М.М. Колесников, И.С. Брит, В.Г. Бордонос и др. // Иммунология и аллергия. – Киев, 1978. – Вып. 12. – С. 17-21.
11. Коломієць П.І. Діагностичне значення дослідження окислювального метаболізму нейтрофілів крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: автореф. дис. канд. мед. наук. Коломієць П.І. – Ялта, 2006. – 28 с.
12. Маянский А.Н. Клинические аспекты фагоцитоза / А.Н. Маянский, О.И. Пикуза. – Казань: Магариф, 1993.
13. Пинегин Б.В. Комплекс методов оценки функциональной активности фагоцитирующих клеток для выявления повышенной чувствительности к инфекционным агентам / Пинегин Б.В., Бутаков А.А., Щелыцина Т.Л. // Экологическая иммунология. – М., 1995. – С. 146-154.
14. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития / А.Г. Чучалин // Рус. мед. журн. – 2008. – № 8. – С. 1-5.
15. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5-14.
16. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких / Е.И. Шмелев // Пульмонология. – 2000. – № 2. – С. 1-9.
17. Camilli A.E., Robbins D.R., Lebowitz M.D. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease / A.E. Camilli, D.R. Robbins, M.D. Lebowitz // Am. J. Epidemiol. – 1991 – Vol. 133. – P. 795-800.
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (COLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2006.
19. Hardin J.A., Downs J.T. Isolation of human monocytes on reorienting gradients of percoll / J.A. Hardin, J.T. Downs // J. Immunol. Meth. – 1981. – Vol. 40. – P. 1-6.
20. Huiart L., Ernst P., Ranouli X. et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infection in COPD / L. Huiart, P. Ernst, X. Ranouli et al. // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 25. – P. 634-639.
21. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular Cordially and mortality in COPD / L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 2640-2646.
22. John M., Hoernig S., Dochner W. Anemia and inflammation in COPD / M. John, S. Hoernig, W. Dochner // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P. 825-829.

## OXYGEN-INDEPENDENT FUNCTION OF PHAGOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

© Ye. M. Neyko, P.R. Herych M.M. Ostrovsky, L.M. Tomashchuk

Ivano-Frankivsk National Medical University

**SUMMARY.** In 90 patients with acute forms of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of the II<sup>nd</sup> and III<sup>rd</sup> stages as compared to practically healthy individuals (PHP) has been revealed the decline of indexes of spontaneous lysosomal test (LT) of neutrophils with increasing the coefficient of stimulation (CS). In patients with COPD with system cardiovascular effects unlike PHP and patients with the isolated course of COPD has been found out the increase of acid phosphatase (AF) and cation proteins (CP) content in neutrophils and monocytes bay the data of spontaneous and stimulated tests and stimulated LT of neutrophils. Indexes of spontaneous and stimulated LT of monocytes, spontaneous LT of neutrophils and CS of cells at COPD with system cardiovascular effects did not differ from analogical indexes in control. The results of the conducted researches can serve as a test in differential diagnostics of the combined course of COPD and cardiovascular effects.

**KEY WORDS:** lysosomal test, COPD, cardiovascular effects.



## **ЗМІНИ МОТОРНО-ЕВАКУАТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ШЛУНКА ТА ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ГАСТРОПАТІЮ**

© **Ж.А. Нечіпай, І.В. Ковалюк, О.С. Хухліна, О.В. Андрусяк**

*Буковинський державний медичний університет, Чернівці*

**РЕЗЮМЕ.** Стаття присвячується вивченню порушень моторно-евакуаторної функції шлунка у хворих на діабетичну гастропатію. У результаті обстеження 120 хворих з діабетичною гастропатією було виявлено порушення моторно-евакуаторної функції шлунка. У хворих на цукровий діабет 1 типу спостерігалось прискорення евакуації шлункового вмісту. У хворих на цукровий діабет 2 типу – уповільнення. Даний показник перебував у прямій кореляційній залежності із концентрацією стабільних метаболітів монооксиду нітрогену та активністю індукцибельної NO-синтази в сироватці крові.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** цукровий діабет, діабетична гастропатія, швидкість евакуаторної здатності шлунка, ендотеліальна дисфункція.

**Вступ.** Істотне зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД), збільшення частоти розвитку його метаболічних та судинних ускладнень в Україні та у світі визначає актуальність даної проблеми [2]. Чільне місце серед ускладнень ЦД типу 1 та 2, зумовлених недостатністю інсуліну або інсулінорезистентністю, займають ураження шлунково-кишкового тракту, зокрема діабетична гастропатія (ДГ) [1, 5]. Доведено, що одним з патогенетичних механізмів розвитку ДГ є прогресування ендотеліальної дисфункції (ЕД), що призводить до розвитку гіпоксії та порушення метаболізму СОШ [5, 6, 7]. Провідним нейромедіатором нехолінергічної та неадренергічної нервової системи, яка, поряд із симпатичною та парасимпатичною, забезпечує іннервацію шлунка, є монооксид нітрогену (NO) [3, 5]. Дистрофічні зміни слизової оболонки гастродуоденальної зони поглиблюють розлади вуглеводного, білкового та ліпідного обмінів. Основою їх розвитку є дисметаболічні нейротрофічні зміни із розвитком “автоваготомії” [4, 5]. Наслідком є функціональна диспепсія, розлади моторно-евакуаторної функції шлунка, порушення кровопостачання, розвиток дистрофічних змін слизової оболонки шлунка (СОШ). Спостерігаються істотні розлади секреторної функції шлунка, порушення травлення, які маніфестуються відповідними клінічними симптомами: постійним відчуттям переповнення, дискомфорту, іноді болю в епігастральній ділянці навіть після вживання невеликої кількості їжі, зниження апетиту, нудотою, відрижкою повітрям або вжитою їжею, виникненням відчуття голоду через 2,5-3 години після вживання їжі [1, 2]. Тобто клінічно спостерігаються типові прояви функціональної диспепсії. Дослідження ймовірних механізмів розвитку зазначених розладів моторно-евакуаторної функції шлунка, змін СОШ у пацієнтів із ДГ, що розвинулась на тлі ЦД типу 1 та 2, є сьогодні актуальним та своєчасним.

**Мета дослідження** – вивчення ймовірних механізмів розвитку розладів моторно-евакуаторної функції шлунка та показників спорожнювання шлунка у пацієнтів із ДГ, що розвинулась на тлі ЦД типу 1 та 2.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 120 хворих на ЦД типу 1 та 2, середньої тяжкості, субкомпенсований, віком від 37 до 63 років. Хворі були розподілені на три групи. У хворих 1-ї групи із ЦД типу 1 (50 осіб) та 2-ї групи із ЦД типу 2 (50 осіб) було встановлено порушення моторно-евакуаторної функції шлунка. Групу порівняння (3 група) склали 20 хворих на ЦД типу 1 (10) та типу 2 (10) без ознак ДГ. Діагноз ДГ встановлювали на підставі скарг на постійне відчуття переповнення, дискомфорту, іноді болю в епігастральній ділянці навіть після вживання невеликої кількості їжі, зниження апетиту, нудоту, відрижку повітрям або вжитою їжею, зниження моторно-евакуаторної функції шлунка [5, 6]. Розподіл на групи здійснювали згідно з принципом рандомізації. Ультразвукове дослідження евакуаторної здатності шлунка виконували на апараті “Logiq5” виробництва США з використанням датчика 3,5 Мгц натщесерце та із навантаженням 500-700 мл дегазованої води. Дослідження проводили вранці натщесерце, безпосередньо одразу ж після прийому тестового сніданку та через кожні 20 хвилин впродовж години. Моторику шлунка оцінювали непрямим методом: шляхом визначення площі ( $S_n$ , мм<sup>2</sup>) й висоти ( $h_n$ , мм) стояння рідини в порожнині шлунка з наступним обчисленням показника обсягу ( $V_n$ , мм<sup>3</sup>) шлунка, швидкості евакуаторної здатності шлунка (ШЕШ, %) та часу напіввиведення ( $T_{50}$ , хв) за наведеними формулами:  $V_n = S_n * h_n$ ; ШЕШ =  $(V_n / V_1 - 1) * 100$  %, де  $V_1$  – обсяг шлунка безпосередньо одразу після прийому тестового сніданку.  $T_{50}$  – розцінювали як певну тимчасову крапку, у котрій фіксували евакуацію

50 % первинного обсягу шлунка. Функціональний стан ендотелію досліджували за концентрацією стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) – нітратів та нітритів, активністю індуктибельної NO-синтази (iNOS).

**Результати й обговорення.** Досліджуючи моторну функцію шлунка, оцінювали розташування шлунка, форму антрального відділу, звертали увагу на товщину його стінки. У всіх хворих 1, 2 та 3-ї груп антральний відділ шлунка візуалізувався в надчеревній ділянці та мав грушоподібну форму. Стінка шлунка була потовщена у хворих 1 та 2-ї груп – 44 % та 13 % відповідно, що свідчило про запальну інфільтрацію СОШ та ендоскопічно підтверджувалося хронічним неатрофічним гастритом.

Аналіз проведених досліджень показав, що у хворих на ЦД встановлено істотні порушення моторно-евакуаторної функції шлунка в 1-й та 2-й групах порівняння. Зокрема, у хворих 1-ї групи при ультрасонографічному дослідженні було встановлено прискорення евакуаторної здатності шлунка у 35 % осіб, що корелює з вірогідним збільшенням вмісту в крові метаболітів NO у 1,3 раза у порівнянні з показниками ПЗО ( $p < 0,05$ ) у 25 % випадків ( $n=50$ ) та підвищенням активності індуктибельної NO-синтази (iNOS) у 77 % ( $n=50$ ) (табл. 1). Також спостерігалось уповільнення евакуаторної здатності шлунка у 6 % осіб ( $n=50$ ). У 13 % обстежених хворих 1 групи спостерігалися спрага, нудота, блювання, діарейний

синдром, що свідчить про декомпенсацію ЦД, також спостерігалось вірогідне підвищення NO та iNOS в сироватці крові у 0,8 та 1,3 рази відповідно у порівнянні з показниками ПЗО ( $p < 0,05$ ). Показник NO у 25 % обстежених хворих на ДГ знаходився в прямій кореляційній залежності з iNOS ( $r = 0,56$ ;  $r = 0,67$ ;  $p < 0,05$ ). При проведенні ультразвукового дослідження шлунка спостерігалось пришвидшення ШСШ у 35 % випадків ( $n=30$ ). У 97 % обстежених хворих 1 групи спостерігалось вірогідне підвищення iNOS в сироватці крові у 1,7 раза, порівняно з показниками ПЗО ( $p < 0,05$ ).

У хворих 2-ї групи відмічалось переважання ознак уповільнення пасажу у 42 % випадків, різке уповільнення ШЕШ у 11 % випадків, деяке прискорення евакуації шлункового вмісту у 16 % осіб ( $n=50$ ). У 77 % обстежених хворих 2 групи спостерігалось вірогідне зниження NO у 1,5 раза у порівнянні з показниками ПЗО ( $p < 0,05$ ), підвищення активності iNOS, рівня глікозильованого гемоглобіну та рівня глюкози сироватки крові у 1,5, 1,2 та 2 рази відповідно ( $p < 0,05$ ). У хворих 3-ї групи при ультрасонографічному дослідженні змін виявлено не було.

Активність iNOS знаходиться в прямій кореляційній залежності до ШЕШ ( $r=0,68$ ,  $p < 0,05$ ). Показник NO знаходиться в зворотній кореляційній залежності до глюкози сироватки крові та глікозильованого гемоглобіну ( $r = -0,65$ ;  $r = -0,78$ ;  $p < 0,05$ ) та прямій кореляційній залежності до ШЕШ ( $r=0,58$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 1. Показники швидкості евакуаторної здатності шлунка та функції ендотелію у хворих на цукровий діабет 1 (1-ша група) та 2 типу (2-га група) із супровідною діабетичною гастропатією ( $M \pm m$ )

Показники	ПЗО, n=20	Група 1, n=50	Група 2, n=50
NO, мкмоль/л	14,57 ± 1,475	19,62 ± 0,548 *	9,51 ± 0,632 */**
iNOS, нмоль/год х л	0,51 ± 1,578	1,19 ± 1,563*	1,07 ± 1,343*/**
ШЕШ, %	50,50 ± 2,014	77,10 ± 7,387*	42,10 ± 6,287*/**

Примітка. \* – різниця вірогідна у порівнянні з показником практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ); \*\* – різниця вірогідна у порівнянні з показником хворих 2-ї групи ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** 1. У хворих на діабетичну гастропатію спостерігається порушення моторно-евакуаторної функції шлунка, зокрема у хворих на цукровий діабет 1 типу спостерігається прискорення евакуації шлункового вмісту у 35 % та уповільнення у 6 % осіб.

2. У хворих на ЦД типу 2 відмічалось переважання ознак уповільнення пасажу у 42 % випадків, різке уповільнення евакуації шлункового вмісту у 11 % випадків, деяке прискорення евакуації шлункового вмісту у 16 % осіб.

3. Показник прискорення евакуаторної здатності шлунка знаходиться у прямій кореляційній

залежності до стабільних метаболітів монооксиду нітрогену – нітратів та нітритів у сироватці крові та активністю індуктибельної NO-синтази: прискорення евакуаторної функції шлунка супроводжувалося підвищенням рівня NO та підвищенням активності індуктибельної NO-синтази в сироватці крові.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у розробці диференційованих методів корекції моторно-евакуаторних порушень та лікуванні ендотеліальної дисфункції у хворих на діабетичну гастропатію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волков В.С. Состояние микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией / В. С. Волков, Е. В. Руденко // Клиническая медицина. – 2008. – № 3. – С. 41-43.
2. Ковальова О.М. Роль інсулінорезистентності в розвитку метаболічного синдрому / О.М. Ковальова, Н.О. Кравченко, С.В. Виноградова // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 1. – С. 60-65.
3. Титов В.Н. Анатомические и функциональные основы эндотелийзависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин / В.Н. Титов // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 71-85.
4. Фадеєнко Г.Д. Діабетична гастропатія: сучасний стан проблеми / Г. Д. Фадеєнко, Т. Л. Можина // Сучасна гастроентерол. – 2006. – № 2 (28). – С. 89-96.
5. Pawlak K. Oxidative stress – a link between endothelial injury, coagulation activation and atherosclerosis / K. Pawlak, B. Naumnik, S. Brzosko et al. // Am. J. Nephrol. – 2004. – Vol. 24, N 1. – P. 154-161.
6. Stassen M.P. Diabetic gastroparesis / M.P. Stassen, Cliniqui A. Renald // Rev. Med. Liede. – 2005. – № 60 (5-6). – P. 509-515.
7. Vericel E. Diabetic patients without vascular complications display enhanced basal platelet activation and decreased antioxidant status / E. Vericel, C. Januel, M. Carreras et al. // Diabetes. – 2004. – Vol. 53, N 4. – P. 1046-1051.

## MOTOR DISORDERS OF THE STOMACH AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN DIABETES MELLITUS PATIENTS

©Zh.A. Nechipay, I.V. Kovalyuk, O.K. Khukhlina, O.V. Andrusyak

*Bucovynian State Medical University, Chernivtsi*

SUMMARY. We studied the disorders of motor function of stomach in 120 patients with diabetic gastropathy suffering from diabetes mellitus type 1 and 2.

The conclusion was made that diabetes mellitus type 1 patients have accelerated motor function of the stomach. Diabetes mellitus type 2 patients have delayed motor function, This parameter depends on concentration of stable metabolites of nitric oxide in serum and inducible NO- synthase activity.

KEY WORDS: diabetes mellitus type 1 and 2, diabetic gastropathy, speed of evacuation, endothelial dysfunction.

УДК [ 611.69:616-006.6]. 001.8

## ГІСТОХІМІЧНІ ТА КАРІОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СОЛІДНОЇ ФОРМИ ВНУТРІШНЬОПРОТОВОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

©Д.Є. Ніколенко

*ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія", Полтава*

РЕЗЮМЕ. У роботі наведені результати гістохімічних та каріометричних досліджень солідного варіанта росту внутрішньопротокового раку молочної залози у зіставленні з раннім ембріогенезом молочної залози та її гермінативною зоною в постнатальному періоді. Виявлена гетерогенність клітинної популяції ракової пухлини – глікоген- та ліпідвмісні клітини канцеризованих проток. Виявлені ознаки гістохімічної рекапітуляції раннього пренатального і постнатального періоду розвитку молочної залози.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: молочна залоза, внутрішньопротоковий рак, гістохімічний, каріометричний методи.

**Вступ.** Продовжуючи розробку питання ембріо-гістогенезу внутрішньопротокового раку молочної залози (ВПРМЗ), який складає від 2 до 8 % від усіх форм раку залози [3, 6, 7, 8, 15] і має мультицентричну форму росту, виявлено, що на сьогодні розрізняється багато варіантів його росту [3, 4, 5, 12, 17], останнє вказує на поліморфізм

ВПРМЗ. Вивчається проліферативна активність ракових клітин, оцінюється за ступенем синтезу ДНК, кількістю мітозів тощо [1, 2, 13, 16].

Проте гістохімічні та каріометричні дослідження солідної форми росту ВПРМЗ відсутні.

**Мета дослідження** – з'ясувати гістохімічні та каріометричні особливості неінвазивного

внутрішньопротокового МЗ в порівнянні з раннім ембріогенезом молочної залози та гермінативною зоною залози в постнатальному періоді.

**Матеріал і методи дослідження.** Вивченню підлягали 27 випадків захворювань на ВПРМЗ із верифікованим солідним типом раку (операційний та біопсійний матеріал Полтавського обласного патологоанатомічного бюро). Парафінові гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином, за ван-Гізон + Харт (на сполучну тканину та еластику, гістохімічними барвниками – Нільський блакитний (заморожені зрізи на жири), за Шабадашем на глікоген [9]. Матеріал раннього ембріогенезу МЗ і її гермінативної зони в постнатальному періоді описаний нами раніше [10, 11].

**Результати й обговорення.** При оглядовій мікроскопії забарвлених гематоксиліном та еозином препаратів діагностованого патологоанатомічно солідного варіанта ВПРМЗ виявлена нечітко мономорфна клітинна популяція, що заповнювала просвіт розширених канцеризованих проток.

Звертає на себе увагу особливість як розташування атипичних клітин по відношенню до базальної мембрани протоки, так і вигляд окремих її елементів. При цьому переважаюча більшість епітеліальних атипичних клітин, незалежно від відстані до базальної мембрани, мала великі світлі ядра за рахунок переважання еухроматину та містила одне чи більше ядерце, які мали збільшений розмір. Ядра клітин були переважно округлої та овальної форми і не мали впорядкованої орієнтації своєю довгою віссю відносно базальної мембрани протоки, що свідчило про втрату з нею будь-якого зв'язку. Серед даної популяції клітин визначались елементи з темними зморшкуватими пікнотичними ядрами, що містили крупні брилки гетерохроматину. При цьому дані клітини також були розсіяними серед іншої популяції.

З метою визначення найбільш стійких ядерних класів окремих типів епітелію серед внутрішньопротокової популяції клітинних елементів солідного варіанта ВПРМЗ нами проведено каріометричне дослідження даних клітин з обчисленням десятинного логарифма об'єму за формулою для обертаючого овоїду за Хесінім [14], з подальшим визначенням модальних ядерних класів. При цьому було виявлено 4 модальних ядерних класи в солідній формі ВПРМЗ, які розташовувалися в межах інтервалу LgV 0,9 і складали 25 % від максимального ядерного класу; LgV 1,25 відповідно 82 %; LgV 1,45 – переважаючий ядерний клас, прийнятий за 100 %; LgV 1,6 – 36 %.

Для з'ясування гістогенетичних особливостей епітеліальних елементів солідного типу ВПРМЗ ми провели аналіз ядерних класів ракової пухлини і порівняли з виявленими нами раніше ядерними класами епітеліальних елементів генеративної зони молочної залози [10, 11]. Разом з тим проведений відповідний аналіз щодо клітинних елементів диференціюючої ектодерми як похідної для зародка молочної залози [10].

З'ясовано, що переважаючим ядерним класом даної пухлини є клас клітин, ядра яких знаходяться в межах інтервалу LgV 1,4, котрий не має аналога серед ядерних класів дослідженої раніше генеративної зони МЗ та відрізняється кількісно від аналогічного ядерного класу генеративної зони МЗ, якому відповідають клітини з LgV ядер, розташованих в інтервалі 0,9. Останній ядерний клас зустрічається в диференційованих паренхіматозних елементах протокової та альвеолярної частин МЗ та притаманний епітелію, що виконує специфічну функцію. Даний ядерний клас, що міститься серед епітелію СВВПРМЗ, має LgV 0,95, тобто має відмінність від подібного класу на 0,05. Виявлене за даними літератури є наслідком патології мітозу, що відбувається в клітинах – попередниках та являє собою явище поліплоїдії. Саме цей ядерний клас у СВВПРМЗ є найменш чисельним та складає 25 % від максимального. Наступний ядерний клас з LgV 1,25 складає 82 % від переважаючого класу. Нарешті, логарифмічний ряд ядерних класів СВВПРМЗ мав тенденцію до прогресуючого зростання. Так, найбільше значення LgV - 1,6 мав ядерний клас, що складав 36 % по відношенню до переважаючого. Останній ядерний клас не був притаманним генеративній зоні МЗ.

Звертає на себе увагу, що, на відміну від протокових епітеліальних структур МЗ, при дослідженні солідного типу росту ВПРМЗ були відсутні ядерні класи, відповідні міоепітеліальним елементам та резервному епітелію (останні в протокових структурах МЗ дорівнювали LgV 0,65 та 0,75 відповідно).

Підтвердженням виявленої різноманітності епітеліальних елементів СВВПРМЗ стали такі її гістологічні та гістохімічні особливості. Так, в одних випадках переважаюча популяція атипичних клітин була з великими світлими ядрами за рахунок еухроматину та переважно центральним розташуванням їх, з одним або декількома гіпертрофованими ядерцями. Останнє свідчило про знаходження клітин в інтерфазі клітинного циклу. Широкий обідок цитоплазми мав ШИК-позитивне зернисте забарвлення за рахунок вмісту глікогену. Дана гістохімічна ознака пухлини рекапітулює ембріональний зародок ектодер-

ми в стадії псевдобагаторядного епітелію, похідним якого і є паренхіма молочної залози. Разом із тим цей ядерний клас з гістохімічною особливістю цитоплазми відсутній в зрілій молочної залозі і зберігається лише в її гермінативній зоні. Тобто виявлене вище є свідченням цитологічної та гістохімічної атиповості.

В інших випадках переважаюча клітинна популяція солідного варіанта росту ВПРМЗ мала темно забарвлені ядра з периферійним розташуванням в оптично пустій цитоплазмі. Однак гістохімічне забарвлення Нільським блакитним виявило в цитоплазмі дрібні та великі жировмісні вакуолі, блакитного кольору, що містили фосфоліпіди. Гістохімічна особливість даної популяції атипових клітинних елементів рекапітулює подібні гістохімічні ознаки в зародку ектодерми на стадії кутикулярного епітелію, в зародку

молочної залози (молочна точка) та генеративної зони зрілої молочної залози [10,11].

**Висновки.** 1. Солідний ВПРМЗ характеризується вираженим гістологічним поліморфізмом та гістохімічним атипізмом.

2. Виявлено два гетерогенних типи клітинних елементів солідних структур внутрішньопроктового раку молочної залози: глікоген- та жировмісні атипові клітини.

3. Глікоген та жировмісний солідний внутрішньопроктовий рак молочної залози рекапітулює гістохімічні ознаки ембріонального періоду розвитку молочної залози та має низький ступінь диференціації.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується створити комплексний морфологічний алгоритм діагностики внутрішньопроктового раку молочної залози.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1980. – С. 164-187.
2. Автандилов Г.Г. Патологоанатомическая диагностика предопухолевых процессов и опухолей молочной железы / Г.Г. Автандилов, Ю.А. Перов, С.Г. Григорьева, О.В. Зайратьянц // Арх. патол. – 2001. – № 2. – С. 26-30.
3. Волченко Н.Н. Внутрипротоковый рак молочной железы / Н.Н. Волченко // Арх. патол. – 2000. – № 2. – С. 22-26.
4. Ганцев Ш.Х. Патология и морфологическая характеристика опухолевого роста: учебное пособие / Ш.Х. Ганцев, Ш.М. Хуснутдинов. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2003. – С. 112-153.
5. Головин Д.И. Ошибки и трудности гистологической диагностики опухолей: руководство для врачей / Д.И. Головин. – Л.: Медицина, – 1982. – С. 182-200.
6. Ермилова В.Д. Опухоли и опухолеподобные процессы молочных желез // В кн.: Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: рук-во в 2 томах / Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1993. – Т.2. – С. 162-197.
7. Захарцева М.М. Современные аспекты диагностики рака молочной железы. Прогностическое значение гистологических вариантов / Захарцева Л.М., Дятел М.В., Пекур К.А. // Патологоанатомічна діагностика хвороб людини: здобутки, проблеми, перспективи: Всеукраїнська науково-практична конференція, присв.100-річчю з дня народження професора Н.М. Шінкаренка (засновника кафедри та патологоанатомічної служби на Буковині): мат. конф. – Чернівці, 2007. – С. 96-101.
8. Казанцева И.А. Болезни молочных желез // В кн.: Патология: руководство / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Т. Улумбекова. – М.: ГЭОТАР - Мед, 2002. – С. 520-528.
9. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. – М.: Изд-во "Мир", 1969. – С. 645.
10. Ніколенко Д.Є. Зародок молочної залози як прототип її гермінативної зони у жінки репродуктивного віку / Д.Є. Ніколенко // Світ медицини та біології – 2008. – Ч.ІІ, № 2. – С. 78-82.
11. Ніколенко Д.Є. Морфологія молочної залози жінки репродуктивного віку / Д.Є. Ніколенко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2007. –Т. 7, в. 4(20) – С. 275-278.
12. Пальцев М.А. Атлас патологии опухолей человека: / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков. – М.: ОАО Изд-во "Медицина", 2005. – С. 266-284.
13. Математичне моделювання діагностичного процесу пухлинних захворювань молочної залози / [А.М. Романюк, А.С. Довбиш, Л.І. Карпенко та ін.] // Світ медицина та біології. – 2008. – № 2. – С. 56-57.
14. Хесин Я.Е. Размеры ядер и функциональное состояние клетки / Я.Е. Хесин. – М.: Медицина, 1967. – С. 10-12.
15. Crum C.P., Lester S.C., Cotran R.S. The Female Genital System and Breast. – In: Robbins Basic Pathology /Eds V. Kumar, R.S. Cotran, S.L. Robbins. – Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Saunders. – 2003. –P. 679-718.
16. Gorradini D., Diadone M.Y. Biomolecular prognostic factors in breast cancer //Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol.16, №1. – P. 49-55.
17. Tumor of the Breast and female genital organs. Word Health Organization Classification of Tumors / edit. by F.A. Tavassoli, P. Devi Lee, Lyon: JARC Press. – 2003. – P. 432.

## **HISTOCHEMICAL AND CARYOMETRY FEATURES OF SOLID FORM OF INTRADUCTAL BREAST CANCER**

©D.Ye. Nikolenko

*Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava*

**SUMMARY.** The results histochemical and caryometric researches of solid variant of intraductal breast cancer growth in comparison with early embryogenesis of mammary gland and its germinal zone in the postnatal period are shown in the work. Heterogeneity of cellular population of cancer tumour – glycogen- and lipid -containing cells of cancerous ducts is revealed. The signs of histochemical reconciliations of early pre- and post-natal period of development of mammary gland are revealed.

**KEY WORDS:** mammary gland, intraductal breast cancer, histochemical, caryometric method.

УДК 618.56-06:616.018.2-056.7

## **ПРО РОЛЬ ФАКТОРІВ СПАДКОВСТІ Й ЗАПАЛЕННЯ В ПЕРЕДЧАСНОМУ ВІДШАРУВАННІ ПЛАЦЕНТИ**

©Нура Зоркота

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

**РЕЗЮМЕ.** Проведено дослідження факторів ризику передчасного відшарування плаценти. Встановлено, що дана патологія асоційована з недиференційованою дисплазією сполучної тканини й хронічним ендометритом, що відкриває перспективу її медичного керування.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** плацента, відшарування, сполучна тканина, дисплазія, ендометрит.

**Вступ.** Нині має місце певне зростання інтересу до проблеми гострих порушень матково-плацентарного кровообігу (ГПМПК), зумовлених передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти (ПВНРП). З теоретичних позицій, ПВНРП, поряд з передчасними пологамі, затримкою внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВРП), прееклампсією, об'єднуються поняттям "матково-плацентарна хвороба", патофізіологічною основою якої вважається аномальна інвазія трофобласта. Безпосередні механізми розвитку цього універсального патологічного феномена активно вивчаються, але залишаються остаточно не визначеними. Як клінічна проблема, ПВНРП відрізняється непередбачуваністю й невідворотним розвитком подій, залишається однією із найчастіших причин несприятливого завершення вагітності й пологів. Отже, подальші дослідження проблеми ГПМПК, ідентифікація передумов цього ускладнення сприятимуть ефективному впровадженню доктрини безпечної вагітності, проголошеної у світі.

Частота ПВНРП має майже двократну динаміку зростання за останні десятиріччя [1]. Це збігається з наростаючою розповсюдженістю в нинішньому репродуктивному поколінні спадкових розладів сполучної тканини (СТ), а також збільшенням впливу на перебіг і завершення вагітності запальних процесів інфекційного по-

ходження, що, напевне, є результатом змін екології і мікробіологічного оточення в сучасній біосфері. Існування причинних зв'язків ПВНРП з факторами спадковості й запалення є досить вірогідним, але дотепер залишається на рівні припущень, у зв'язку з чим опрацювання клінічних даних для перевірки цієї гіпотези є актуальним.

**Мета** дослідження – визначити, чи мають вплив на розвиток ПВНРП недиференційовані дисплазії СТ (НДСТ), а також інфекційні фактори, на фоні яких настала й прогресувала вагітність.

**Матеріал і методи дослідження.** Дизайн дослідження – рандомізоване сліпе контрольоване обстеження когорти жінок, що завершили вагітність пологамі в 2005-2006 рр., при веденні яких забезпечувався стандартний медичний супровід, регламентований наказами МОЗ України, і додатково – суцільне тестування на НДСТ за методикою Л.Н. Фоміної (бальна оцінка сукупності клініко-анамнестичних й фенотипових ознак, підрахунок яких дозволяє визначити ступінь тяжкості диспластичних змін організму) [2]. У досліджуваній когорти (1385 спостережень) наявність клінічно значимого НДСТ-фенотипу сягала 32 % (443 пацієнтки), в 48 жінок відбулася ПВНРП. Отже, частота ПВНРП (3,5 %) значно перевищила показники інших регіонів, що привернуло увагу як явище, паралельне високій поширеності НДСТ у популяції.

Визначення ПВНРП включало (1) класичні ознаки й симптоми – кров'янисті виділення або кровотеча з вагіни, які супроводжувалися дистресом плода, болями, напругою й гіпертонусом матки, (2) доказ ретроплацентарної кровотечі або ретроплацентарних згустків після народження плаценти. Критеріями включення пацієнок з ПВНРП у дане дослідження були встановлення діагнозу ПВНРП перед родами або в родах, що настали після 28 тижнів вагітності (тобто після настання строку реєстрації народжень у розглянутий період часу), критеріями виключення – багатоплідні вагітності, уроджені вади розвитку плода, важка екстрагенітальна патологія у стадії декомпенсації.

Народжували вперше 35 (72,9 %) жінок з ПВНРП, у тому числі 30 (62,5 %) вперше вагітних. Мали 3 і більше дітей усього три жінки (23 % від числа повторнородиль з ПВНРП, відповідно, 6,25 % від усіх пацієнок з ПВНРП). Штучні аборти перенесли 15 жінок, у тому числі 5 – більше 2 вишкрібань матки (10,4 % від всіх випадків ПВНРП). У соматичному статусі 16,7 % жінок з ПВНРП мали місце гіпертензивні події, і в 70,8 % в анамнезі були вказівки на численні інфекційні процеси. За даними амбулаторного спостереження, 10,4 % жінок, в яких згодом розвинулося ПВНРП, були віднесені до числа практично здорових осіб.

При нинішній вагітності 50 % жінок з ПВНРП мали клінічно значиму анемію (гемоглобін <100 г/л); 60,4 % – загрозу переривання в 1 і/або 2 триместрах; 20,8 % – гіпотонію; 18,8 % – пізній гестоз; в 20,8 % випадків спостерігалася низька плацентарна міграція згодом плаценти із зони ризику. В 66,7 % жінок з ПВНРП мали місце декілька ускладнень вагітності, найбільш часто – поєднання анемії з інфекційним захворюванням.

Для відстеження зв'язку ПВНРП, матково-плацентарної недостатності (МПН) й інфекційного процесу враховували загальновідомі критерії плацентарної дисфункції (ультразвукові маркери – зниження фетометричних показників нижче 5-ї центильної кривої, зміни товщини й структури плаценти, кількості навколоплідних вод, а також доплерометричні ознаки порушення кровотоку в матково-плацентарно-плодовому судинному басейні). Для діагностики інфекційного процесу під час вагітності застосовувалися бактеріологічні методи вивчення ступеня обсіменіння, ідентифікації аеробних і анаеробних мікроорганізмів, виявлення хламідійної інфекції, дослідження маркерів захворювань TORCH-комплексу, виявлення вірусної ДНК у полімеразній ланцюговій реакції, визначення в крові специфічних антитіл IgG (так званих “анамнестичних”) і IgM (“гострих”). Матеріалом для дослідження

служували зскрібки шийки матки, піхвові виділення, кров, сеча. Крім того, для інфектологічного дослідження було взято при кесарському розтині зскрібок з стінок матки після відділення плаценти в 27 спостереженнях при ПВНРП і в 9 випадках планового абдомінального розродження жінок без ознак МПН і НДСТ (як контроль).

При статистичній обробці даних використовували методи параметричної і непараметричної статистики, ліцензовані програмні продукти для персональної IBM Pentium. Розраховували показник відносного ризику (ВР), при 95 % довірчого інтервалу (ДІ), визначали його вірогідність при  $p \leq 0,05$  і статистичну тенденцію на рівні  $p$  між 0,05 і 0,3.

**Результати й обговорення.** В результаті клініко-статистичного аналізу встановлено, що ускладнення гестаційного процесу ПВНРП має дуже високий ВР, асоційований з фенотипом НДСТ (30,63, при 95 % ДІ 10,93-111,55,  $p < 0,001$ ). Визначено, що із соціально-демографічних характеристик і медичних чинників значимими факторами ризику ПВНРП у осіб з фенотипом НДСТ є вихідна (до вагітності) маса тіла менш 55 кг при астенічній будові тіла (ВР 0,28; 95 % ДІ 0,12-0,63,  $p < 0,04$ ), прибавка маси за вагітність <15 кг (ВР 0,39; 95 % ДІ 0,16-0,92;  $p < 0,07$ ), передчасні пологи в 28-33<sup>+6</sup> тиж. (ВР 7,07; 95 % ДІ 3,35-4,93;  $p < 0,001$ ), синдром ЗВР плода (ВР 2,4; 95 % ДІ 1,16-4,97;  $p = 0,0001$ ), анемія вагітних (ВР 18,38; 95 % ДІ 9,92-33,59;  $p < 0,001$ ), гестаційна гіпертензія (ВР 2,17; 95 % ДІ 1,05-4,5;  $p < 0,04$ ), загроза переривання вагітності в 1 і 2 триместрах (ВР 17,14; 95 % ДІ 9,36-31,39;  $p < 0,001$ ), низька плацентарна міграція (ВР 5,7; 95 % ДІ 2,82-12,16;  $p < 0,001$ ).

Факт зв'язку ПВНРП з НДСТ підтверджує схильність осіб із НДСТ до геморагічних подій, а також є додатковим свідченням внеску НДСТ, як спадково обумовленого синдрому, у формування акушерської й перинатальної патології. Механізмами реалізації зв'язку ПВНРП і НДСТ, за існуючими уявленнями, можуть служити локальна презентація в матково-плацентарному руслі судинних розладів, асоційованих зі слабкістю СТ у жінки, а також судинні аномалії плаценти й пуповини [2].

Клініко-інфектологічні паралелі дозволили в 27 (56,3 %) випадках ПВНРП звернути увагу на ознаки симптомокомплексу МПН, асоційованої із клінічно вираженим інфекційним захворюванням або латентним інфекційним процесом при вагітності. Це узгоджується з позицією необхідності виявлення інфекції й усунення її в межах прекоцепційної підготовки, що є обов'язковою умовою забезпечення безпечної вагітності [3].

Аналіз перебігу інфекційного процесу до настання й під час вагітності з урахуванням виду

збудника і їхніх комбінацій, клінічних форм патології (типова, атипова, субклінічна форми захворювання, первинна й рецидивуюча хвороба), часу загострення по триместрах вагітності дозволив виділити основні фактори ризику, характерні для ПВНRP. Ними є: рецидивуючий перебіг генітальної інфекції до настання вагітності при відсутності етіотропного й патогенетично обґрунтованого курсу прекоцепційної підготовки; рецидивуючий перебіг інфекції при вагітності; поєднання двох і більше інфекційних збудників (аеробно-анаеробних бактеріальних, вірусно-бактеріальних); загострення інфекції в 1 і 2 триместрах вагітності; первинне інфікування під час вагітності.

При вивченні структури інфекційних збудників за значимістю їх ролі при МПН, з розвитком згодом ПВНRP, виявлено, що провідне місце належить мікст-інфекції (45,6 %), герпетичній інфекції (21,4 %), хламідіозу (16,8 %), тоді як при бактеріальному вагінозі, вульвовагінальному кандидозі, мікоплазмовій інфекції ГПМПК мають місце рідко.

Ступінь обсіменіння мікрофлорою порожнини матки при ПВНRP ( $10^4$ - $10^7$  КУО/мл) перевищує показники контрольних випадків ( $10^2$ - $10^3$  КУО/мл). В кожному третьому із контрольних засівів стінки матки були стерильними, в решті висівалися аеробні й анаеробні мікроорганізми або у вигляді монокультури, або в асоціаціях, але не більш ніж по 2 штами у їх складі. Поряд із цим, в жінок з ПВНRP було висіяно до 5 видів мікроорганізмів, у тому числі стрептокок і стафілокок з гемолітичними властивостями, а мікробні асоціації включали 3-4 види умовно-патогенних мікроорганізмів. Отримані дані дозволяють вважати, що ПВНRP знаходиться у причинному зв'язку із хронічним латентним або субклінічним ендометритом, який має полімікробну природу, з виділенням із репродуктивного тракту вірусів, хламідій, мікоплазм, аеробних й анаеробних мікроорганізмів.

Особливістю мікробіотопів ендометрія було превалювання облигатно-анаеробних видів мікроорганізмів у вигляді асоціацій бактерій і вірусів. Вірус простого герпесу в ендометрії жінок

з ПВНRP в 22,2 % був єдиним інфекційним агентом, що, ймовірно, й зумовлювало хронізацію й латентний перебіг процесу. Цитомегаловірус ідентифікувався в 7,4 %, мікоплазма в 11,1 % випадків, у тому числі в монокультурі в одиничних спостереженнях. Гриби роду *Candida* і хламідії при даній патології виявлялися в асоціаціях з іншими мікроорганізмами.

Для диференціації первинного інфекційного процесу від хронічного при ПВНRP проведено аналіз низько- і високоавідних специфічних імуноглобулінів G до збудників TORCH-інфекцій, що дозволило відзначити частину первинних інфекційних процесів лише на рівні 1/4 від загального числа обстежених. Хронічне інфікування поширене серед жінок з ПВНRP в 4 рази частіше, що свідчить про роль саме хронічного запального процесу геніталій як визначально-го інфекційного фактора ризику ГПМПК.

Аналіз клінічних подій дозволив висловити припущення, що настання й розвиток вагітності в осіб з НДСТ на фоні хронічного ендометриту має високу ймовірність спонтанного переривання. У випадку її збереження прогнозованим і навіть очікуваним ускладненням є формування МПН із високим ризиком ПВНRP.

**Висновки.** ПВНRP є патологією, асоційованою зі спадковими порушеннями сполучної тканини, що потребує запровадження для осіб з НДСТ прегравідарного медичного супроводу, як засобу вторинної профілактики, що забезпечуватиме нівелювання природженої "слабкості" СТ і обумовлених нею судинних розладів.

Ризик ГПМПК підвищується у разі розвитку вагітності на фоні хронічного ендометриту, збудниками якого виступають мікроорганізми власної флори організму жінки, що, вірогідно, сприяє хронізації й латентному перебігу запального процесу.

**Перспективи подальших досліджень** у цьому напрямку можна зв'язати з обґрунтуванням комплексу мір прекоцепційної профілактики, орієнтованих на запобігання ГПМПК шляхом подолання спадкових й інфекційних факторів ризику, означених в даному дослідженні.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Ananht C.V., Oyelese Y., Yeo L. et al. Placental abruption in the United States, 1979 through 2001: Temporal trends and potential determinants // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – 192. – P.191-198.

2. Кадурина Т.И., Горбунова В.И. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. – С.Пб.: Элби-С.Пб., 2009. – 704 с.

3. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тюпюник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция. – М., 2004. – 494 с.



## ROLE OF HEREDITY FACTORS AND INFLAMMATION IN THE PLACENTA ABRUPTION

©Nura Zorkota

*Kharkiv Medical Academy Postgraduate Education*

SUMMARY. A studies of risk factors for placental abruption are conducted. It is set that the placental abruption is associated with connective tissue dysplasia and chronic endometritis, which offer the prospect of its medical management. KEY WORDS: placenta abruption, connective tissue, dysplasia, endometritis.

УДК 591.463.4:57.043

## МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ГРАНУЛ СЕКРЕТОРНИХ КЛІТИН ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ СТАТЕВОЗРІЛИХ ЩУРІВ В УМОВАХ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ ЕКСТРЕМАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ З ФІЗИЧНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ

©В.А. Пастухова

*Луганський державний медичний університет*

РЕЗЮМЕ. В даній роботі аналізували морфометричні показники гранул епітеліальних клітин передміхурової залози щурів в нормі та в умовах сумісної дії екстремальної гіпертермії з фізичним навантаженням. Виявлене збільшення числа клітин без “темних” гранул передміхурової залози експериментальної групи щурів дає підставу говорити про сповільнення процесів синтезу. В свою чергу, зменшення розмірів “світлих” гранул свідчить про зрив компенсаторних процесів, які проявлялися гіпертрофією цих гранул.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гранули секреторних клітин простати, гіпертермія, фізичне навантаження.

**Вступ.** За останні десятиріччя все більшу увагу науковців та практичних лікарів привертають випадки патології органів чоловічої статеві системи, особливо ураження передміхурової залози [1–3]. Виходячи з даних сучасних клініко-епідеміологічних досліджень, за останні 10-15 років частота хронічних захворювань передміхурової залози неухильно зростає не тільки в Україні, але й у світі в цілому [4, 5]. Значна поширеність патології передміхурової залози, підвищення частоти виникнення її захворювань серед населення, розвиток тяжких ускладнень [6], робить дану патологію дуже актуальною.

**Мета дослідження** – вивчення морфометричного аналізу гранул клітин передміхурової залози щурів в нормі та в умовах сумісної дії екстремальної гіпертермії з фізичним навантаженням.

**Матеріал і методи дослідження.** Матеріалом для дослідження були передміхурові залози статевозрілих білих безпородних щурів з початковою масою 120-150 г. Моделювали хронічну гіпертермію в термічній камері, де підтримувалась постійна температура 44,1-45,3 °С (екстремальний режим). Дія високої температури тривала 5 годин на добу протягом 2 місяців. Одночасно група щурів, перебуваючи в термічній камері при вищевказаному температурному режимі, плавала в басейні до появи ознак стомлювання. Контролем служила група тварин, яких витримували також протягом 5 годин у термока-

мері при температурі 21 °С. Через 1 добу після закінчення досліду тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом і відразу вилучали передміхурову залозу. Для електронномікроскопічного дослідження шматочки простати розміром 1 мм<sup>3</sup> занурювали спочатку до глютаральдегідного фіксатора за Карновським, потім матеріал перекладали в 1 % тетроксид осмію згідно з Паладе на 1 годину. Після дегідратації в етанолі зростаючої концентрації й абсолютному ацетоні матеріал заливали епоксидною смолою і полімеризували при температурі +60 °С протягом 36 годин. Обробка матеріалу здійснювалась згідно з загальноприйнятою методикою [7]. Отримані на ультрамікроскопі УМТП-4 зрізи контрастували розчином уранілацетату і в цитраті свинцю за Рейнольдсом. Вивчення матеріалу проводили на електронному мікроскопі EM-125 з подальшим фотографуванням. Морфометричний аналіз гранул проводили на електронномікроскопічних мікрофотографіях за допомогою напівавтоматичного пристрою обробки графічних зображень. Отримані цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію t Стьюдента. Результати вважали достовірними при P<0,05.

**Результати й обговорення.** Електронномікроскопічно встановлено, що у щурів контрольної групи більшість клітин містять гранули, які різняться за розмірами та структурною органі-

зацією. Частина гранул повністю заповнені електроннощільним гомогенним вмістом. Інші мають електроннопрозорий матрикс, в тій чи іншій мірі заповнений дрібнодисперсним електроннощільним матеріалом. Перші ми віднесли до знов синтезованих форм і надалі будемо іменувати як “темні” гранули, а другі як “світлі” гранули – ті, що почали дифундувати, тобто виділяти свій вміст.

Морфометричний аналіз показав, що у тварин контрольної групи 85 % гранул складають “темні” гранули, а на “світлі” гранули припадає лише 15 %. Це ж підтверджується показником кількісної щільності, яка дорівнює  $3,15 \pm 1,18 / \text{мкм}^3$  для “темних” та  $0,28 \pm 0,05 / \text{мкм}^3$  для “світлих” гранул. При цьому варіабельність клітин за кількістю гранул більш виражена для “темних” гранул (рис. 1, А), тоді як “світлі”, дифундуючі гранули, представлені приблизно в однаковій незначній кількості (рис. 1, Б), що пов’язано, найімовірні-

ше, з інтенсивним виділенням секрету з клітини. “Темні” гранули невеликі за розмірами (їх середня площа дорівнює  $2,20 \pm 0,02 \cdot 10^{-2} \text{ мкм}^2$ ), округлої форми, про що свідчить фактор форми –  $0,839 \pm 0,007$ . Вони займають  $7,0 \pm 0,6 \%$  об’єму цитоплазми. Показник середньої площі “світлих” гранул статистично значуще більше ( $13,45 \pm 2,52 \cdot 10^{-2} \text{ мкм}^2$ ), ніж “темних” ( $2,20 \pm 0,02 \cdot 10^{-2} \text{ мкм}^2$ ). Слід відмітити, що, хоча в обох популяціях більшість складають дрібні форми, серед “світлих” гранул збільшені за розмірами гранули спостерігаються у більшій кількості, ніж серед “темних”. Ця ж закономірність виявляється і при аналізі розподілу дрібних гранул за площею (рис. 2, А та 2, Б). Внаслідок наявності серед “світлих” гранул крупних форм, незважаючи на значно меншу їх кількість у порівнянні з “темними”, об’єм, який вони займають у цитоплазмі, удвічі перевищує цей же показник для “темних” гранул.

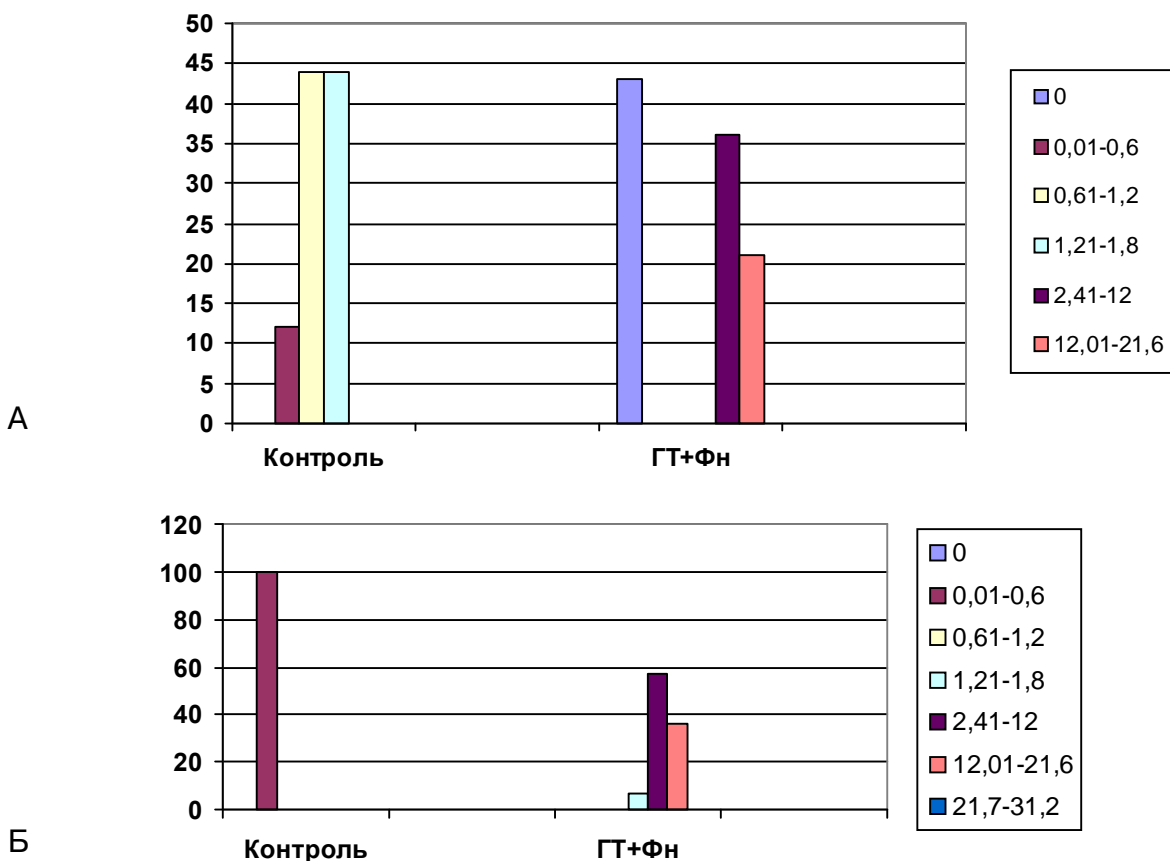


Рис. 1. Розподіл клітин за кількісною щільністю “темних” (А) та “світлих” (Б) гранул у контролі та через 60 діб після поєднаної дії екстремальної гіпертермії з фізичним навантаженням (ГТ+Фн).

По осі абсцис – кількісна щільність ( $1 / \text{мкм}^3$ ).

По осі ординат – кількість клітин (%).

Через 60 діб впливу екстремальної гіпертермії, поєднаної з фізичним навантаженням, гранули зазнають суттєвих змін, що підтверджується і кількісними показниками. Майже вдвічі пере-

важають “світлі” гранули. Кількісна щільність і “темних”, і “світлих” гранул в клітинах збільшується та перевищує відповідні показники в контролі. Слід відмітити, що середні показники обох

типів гранул статистично однотипні, але суттєво відрізняються за характером гістограм (рис. 1, А та 1, Б). Більш ніж 40 % клітин містять тільки "світлі" гранули, зникають клітини з незначною кількістю "темних" та "світлих" гранул, з'являються клітини з великою їх кількістю (рис. 1 А та 1 Б). При цьому статистично ймовірно зменшується середня площа обох типів гранул. Для "темних" гранул цей показник стає статистично однотипним з таким показником у контролі, але гістограми їх розподілу суттєво відрізняються між собою. В інтактних тварин гістограма площі "темних" гранул близька до нормального розподілу, тоді як у

групі тварин, які зазнали дії гіпертермії та фізичного навантаження, вони представлені тільки найдрібнішими формами (рис. 2, А). Показник середньої площі "світлих" гранул знижується дуже виразно ( $6,52 \pm 0,40 \cdot 10^{-2}$  мкм<sup>2</sup>) і стає меншим у порівнянні з контролем ( $13,45 \pm 2,52 \cdot 10^{-2}$  мкм<sup>2</sup>). Разом з тим, розкид цих гранул за площею має більший діапазон, ніж у "темних" гранул (рис. 2, А та 2, Б). Об'єм, який займають "темні" гранули в цитоплазмі, ймовірно нижче ( $2,7 \pm 0,8$  %), ніж у контролі ( $7,0 \pm 0,6$  %). Насиченість цитоплазми "світлими" гранулами, тобто їх об'ємна щільність майже не відрізняється від контрольного показника.

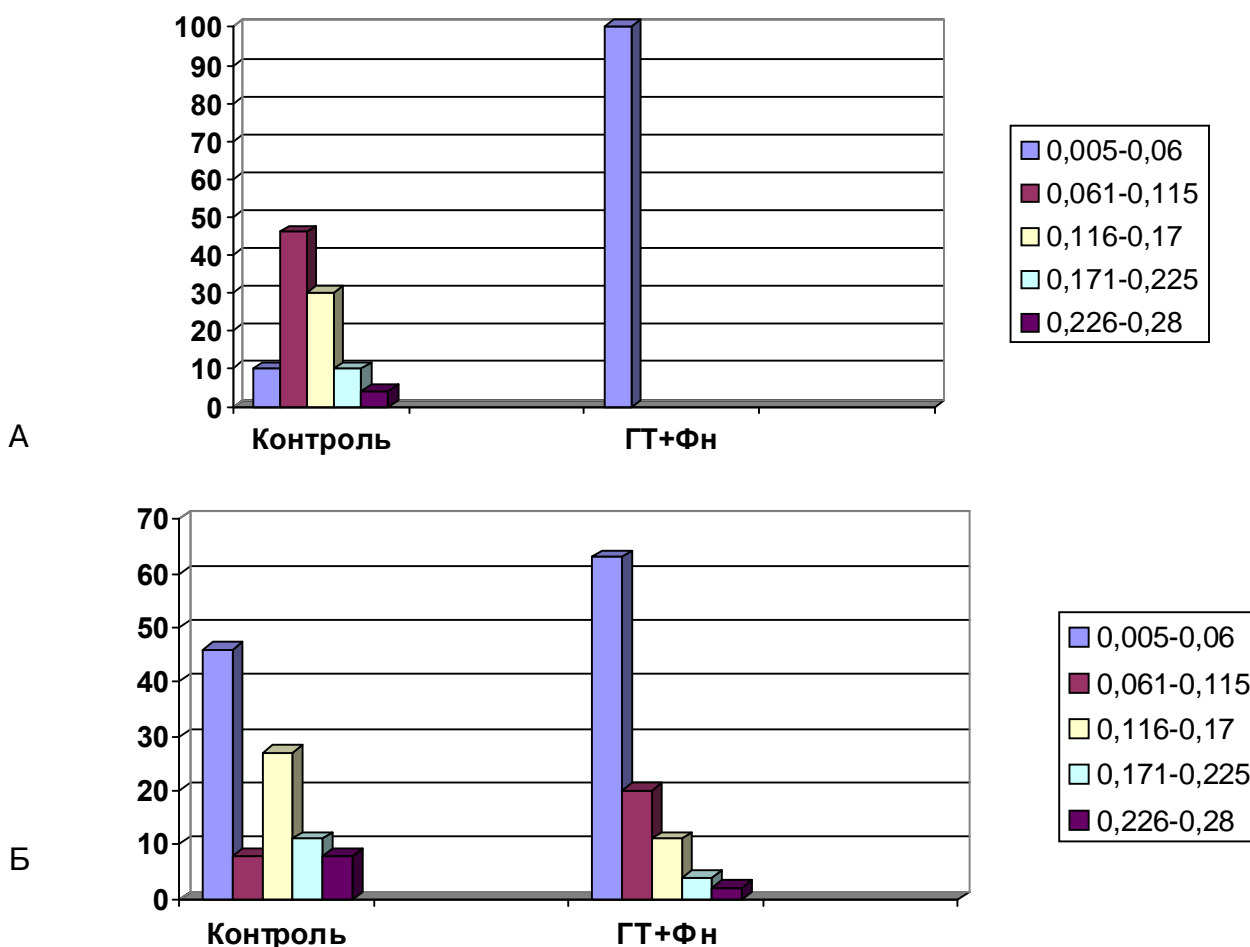


Рис. 2. Розподіл дрібних "темних" (А) та "світлих" (Б) гранул за площею у контролі та через 60 діб після поєднаної дії екстремальної гіпертермії з фізичним навантаженням (ГТ+Фн). По осі абсцис – площа гранул (мкм<sup>2</sup>). По осі ординат – кількість гранул (%).

**Висновки.** Збільшення числа клітин без "темних" гранул при впливі екстремальної гіпертермії з фізичним навантаженням дає підставу говорити про сповільнення процесів синтезу, тоді як одночасна поява клітин із значною їх кількістю може бути ознакою порушення переходу цих гранул до процесів секреції. Дуже виразне зменшення розмірів "світлих" гранул, у свою чергу, свідчить, найімовірніше, про зрив компенсатор-

них процесів, які проявлялися гіпертрофією цих гранул.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальших роботах планується подальше вивчення морфометричних показників передміхурової залози на ультраструктурному та світловому рівнях в нормі та при впливі на організм гіпертермії різних ступенів важкості в експерименті на щурах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Морфологічні та морфометричні зміни в передміхуровій залозі експериментальних тварин при дії шкідливих факторів гірничодобувної промисловості / О.В. Люлько, В.П. Стусь, С.В. Берестечко та ін. // Урологія. – 2002. – № 2. – С. 69-79.

2. Попадинець О.Г. Гемомікроциркуляторне русло передміхурової залози в нормі та у різні терміни після дії загальної глибокої гіпотермії // Таврический медико-біологічний вестник. – 2002. – Т. 5, № 3. – С. 138-139.

3. Бондаренко Т.В. Вплив гіпо- та гіперпролактинемії на передміхурову залозу щурів // Вісник морфології. – 2002. – № 2. – С. 207-208.

4. Павлова Л.П., Сайдакова Н.О., Старцева Л.М. Основні показники урологічної та нефрологічної допомоги в Україні за 1996 рік. – Київ, 1997. – 107 с.

5. Лопаткин Н.А. Заболевания предстательной железы // Международный медицинский журнал. – 1998. – Т. 4, № 1. – С. 96-101.

6. Инвалидность вследствие урологических заболеваний. / А.Ф. Возианов, Л.П. Павлова, Л.П. Сарычев, Т.К. Кульчицкая – К.: Здоров'я, 1990. – 247 с.

7. Гайгер Г. Электронная гистохимия. – М.: Мир, 1974. – 488 с.

## **MORPHOMETRIC ANALYSIS OF GRANULES FROM SECRETORY CELLS OF PUBESCENT RAT'S PROSTATE GRAND THAT HAD UNDERWENT THE COMBINED INFLUENCE OF EXTREME HYPERTHERMIA AND PHYSICAL EXERCISES**

©V.A. Pastukhova

*Luhansk State Medical University*

**SUMMARY.** In this paper the morphometric factors of granules from epithelial cells of rat's prostate grand in normal conditions and under the influence of extreme hyperthermia and physical exercises were being analyzed. Exposed amplification of cells without "dark" granules of rat's prostate gives an opportunity to talk about deceleration of synthesis' processes. On the other hand, the downsizing of "light" granules indicates on the failure of compensatory processes that were exhibited like hypertrophy of these granules.

**KEY WORDS:** granules of the prostate grand secretory cells, hyperthermia, physical exercises.

УДК 616. 001. 18

## **ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ КСЕНОДЕРМОПЛАСТИКИ В КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ ПРИ КОМБІНОВАНІЙ ТРАВМІ**

©С.Р. Підручна, М.М. Корда, О.О. Кулянда, І.С. Кулянда, І.Р. Копитчак, О.І. Острівка, Г.Г. Шершун, І.П. Кузьмак, Н.О. Сулова, Т.Я. Ярошенко, Н.П. Саюк

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

**РЕЗЮМЕ.** Частота комбінованих травм, зокрема механічної і термічної, останніми роками стрімко зростає, тому питання запобігання травматизму, розробка стандартів надання медичної допомоги на догоспітальному етапі мають вагоме медико - соціальне значення. Метою нашого дослідження було з'ясувати патогенетичну роль ксенодермопластики в корекції гуморальної ланки імунітету при комбінованій травмі, ускладненій опіковою та скальпованою ранами. Після моделювання механічної травми, опіку на тлі політравми відмічається істотне збільшення Ig A та G та вмісту циркулюючих імунних комплексів з максимумом на 7 добу спостереження. Ступінь зростання досліджуваних показників на тлі опіку суттєво переважав аналогічні після механічної травми. Нами встановлено, що застосування ксенодермопластики з метою тимчасового заміщення травмованої шкіри позитивно впливає на загальний стан організму, сприяє зниженню концентрації ЦІК та імуноглобулінів класу G порівняно із застосуванням стерильної пов'язки, зрошеної антисептиком.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** комбінована травма, опік, механічний дефект шкіри, ксенодермопластика, циркулюючі імунні комплекси, імуноглобуліни.

**Вступ.** Травматизм являє собою одну із найскладніших проблем сучасності, яка має не тільки медичний, але й виражений соціальний характер [1, 2]. Це зумовлено ураженням, в основному, людей у віці від 20 до 49 років, тобто найбільш працездатної частини населення. За даними

ВООЗ, тільки на дорогах світу щорічно гине 250 тисяч чоловік і більше 10 млн отримують рани [3]. Протягом декількох останніх десятиріч травми надійно утримують третє місце за частотою причин смертності у всьому світі і перше – серед осіб молодого віку. В загальній структурі сучас-

ного травматизму вагоме місце займають термічні та механічні пошкодження.

Особливості сучасного перебігу множинної травми знаходяться в постійній тенденції до росту числа і важкості пошкоджень, переважання комбінованої і важкої травми, подовження термінів початку надання першої медичної та спеціалізованої допомоги через збільшення кількості дорожньо-транспортних пригод в місцях обласного і районного підпорядкування, малих населених пунктах, автотрасах, на залізничній дорозі.

Множинна травма призводить до порушення діяльності багатьох органів і фізіологічних систем, до зрушень внутрішнього середовища організму. Тому лікування постраждалих з комбінованою травмою належить до найскладніших проблем сучасної медицини. Для неї характерним є нашарування патогенетичних механізмів ураження різних за пошкодженням екстремальних чинників, які взаємно посилюють один одного і створюють вкрай несприятливі умови для виживання. Частота комбінованих травм, зокрема механічної і термічної, останніми роками стрімко зростає, тому питання запобігання травматизму, розробка стандартів надання медичної допомоги на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах мають вагоме медико-соціальне значення [4, 5]. На тлі термічного та механічного ушкодження завдяки потужному інтероцептивному впливу, викиду медіаторів запалення, ендотоксемії відмічається системний патогенний вплив на організм. Однак є небагато публікацій, в яких би вирізнялися патогенетичні особливості впливу опікової та скальпованої ран на стан гуморальної ланки імунітету, не розроблено є експериментальна модель для корекції рани та опіку шкіри в умовах комбінованої травми.

**Мета дослідження** – з'ясувати патогенетичну роль ксенодермопластики в корекції гуморальної ланки імунітету при політравмі, обтяженій опіковою та скальпованою ранами.

**Матеріал і методи дослідження.** В експерименті використано 126 нелінійних білих щурів масою 180-200 г. В першій дослідній групі в асептичних умовах під легким ефірним наркозом моделювали тяжку травму [6]. У другій групі додатково на депільованій поверхні спини викроювали шкірний клапоть площею близько 10 % поверхні шкіри. На рану накладали стерильну пов'язку. З третьої доби рану вели відкритим способом. У 3-ї групи тварин моделювали опік III А ступеня на аналогічній ділянці депільованої спини за методикою [7] у нашій модифікації, відповідно до якої в умовах ефірного знеболювання до депільованої поверхні спини прикладали

мідну пластинку площею 28 см<sup>2</sup> на 10 хв, попередньо занурену в киплячу воду. У 4-й дослідній групі після ідентичного травмування опікову і скальповану рани покривали ксенодермотрансплантатом виробництва ПМП "Комбустіолог" (м. Тернопіль, Україна) і стерильною пов'язкою. Тварин утримували ізольовано одна від одної. Контрольну групу склали інтактні тварини, які утримувалися у стандартних умовах віварію. На 1, 3 та 7 доби після травмування в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання у щурів забирали кров для біохімічних та імунологічних досліджень, дотримуючись принципів Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986). У сироватці крові визначали вміст імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів [8]. Достовірність відмінностей у групах порівняння з'ясовували на основі критерію Стьюдента.

**Результати й обговорення.** Враховуючи те, що в патогенезі комбінованої травми важливу роль відіграє активація автоімунних реакцій, доцільно було з'ясувати роль ксенодермопластики на ефекторну ланку гуморального імунітету – рівень імуноглобулінів і ЦІК у крові. На 1, 3 та 7 доби з моменту моделювання політравматичного ураження з додатковим нанесенням опікового та механічного чинника в плазмі крові визначали вміст Ig A, M, G і ЦІК. Як видно з таблиці 1, через 7 днів після моделювання політравми концентрація в плазмі крові імуноглобулінів класу А була достовірно (у 1,4 раза) вищою порівняно з інтактними тваринами. Але найбільший вміст цього показника ми спостерігали у тварин III дослідної групи, яким на тлі політравми моделювали опік (160 % від рівня інтактних тварин). При дослідженні вмісту в плазмі крові Ig G у I дослідній групі виявлено, що на 7 добу після моделювання політравми цей показник підвищився в порівнянні з інтактними щурами на 32,2 % (p<0,05). У тварин II та III груп експерименту цей показник достовірно зростав у цей термін відповідно на 34,9 % та 37,3 %. Виявлення підвищення при політравмі вмісту в плазмі Ig G, очевидно, є наслідком активації ефекторної ланки імунної системи у відповідь на деструкцію біомембран та макромолекул, зумовлену посиленням викидом в кров ендотоксинів. На користь таких припущень свідчить і зафіксоване нами різке збільшення концентрації ЦІК у плазмі крові травмованих тварин. Так, на 7 добу дослідження вміст циркулюючих імунних комплексів у плазмі крові щурів I серії експерименту становив 462,5 %, II – 477 %, III – 494,7 % від рівня інтактних.

Як показали наші дослідження, на 7 добу зазначені відхилення досягали максимуму. Про-

Таблиця 1. Вміст Ig та ЦІК в сироватці крові тварин з комбінованою травмою на тлі механічного ураження та опіку, корегованими ксенодермопластиком (M±m)

Модель досліджу	Показник	Група тварин						
		інтактні n=24	травмовані			ліковані		
			1 доба; n=24	3 доба; n=24	7 доба; n=24	1 доба; n=24	3 доба; n=24	7 доба; n=24
Політравма I серія експерименту	Ig A	0,51±0,03	0,54±0,02	0,58±0,03*	0,61±0,05*	0,53±0,03	0,55±0,04	0,56±0,04
	Ig M	0,76±0,07	0,91±0,08*	0,88±0,04*	0,85±0,05*	0,88±0,09	0,81±0,05	0,79±0,07
	Ig G	5,9±0,09	6,4±0,08	7,04±0,12	7,8±0,1*	6,2±0,07	6,5±0,14	6,3±0,12
	ЦІК	40,0±4,6	30,0±2,0	120,0±6,5*	185,0±10,0	32,6±2,2	98,8±5,9*	132,8±9,6*
Політравма+ механічний дефект шкіри II серія експерименту	Ig A	0,51±0,03	0,55±0,05	0,49±0,03	0,59±0,08*	0,52±0,07	0,51±0,06	0,52±0,04
	Ig M	0,76±0,07	0,88±0,04	0,92±0,08*	0,96±0,09*	0,83±0,06	0,85±0,10	0,82±0,07*
	Ig G	5,9±0,09	7,04±0,08*	7,5±0,04*	7,96±0,06*	6,9±0,08	6,4±0,02*	6,4±0,06*
	ЦІК	40,0±4,6	51,0±1,8	96,8±2,6*	190,8±20,0*	45,2±2,3*	68,4±3,5*	147,5±8,1*
Політравма+ опік шкіри III серія експерименту	Ig A	0,51±0,03	0,61±0,07	0,76±0,08*	0,82±0,10	0,58±0,07*	0,64±0,08*	0,62±0,05*
	Ig M	0,76±0,07	0,95±0,08*	0,93±0,11	0,98±0,06	0,90±0,1	0,87±0,05*	0,82±0,05*
	Ig G	5,9±0,09	7,12±0,08	7,8±0,06*	8,1±0,03*	6,8±0,06	6,2±0,05*	6,4±0,02*
	ЦІК	40,0±4,6	62,2±2,8	110,4±3,6*	197,9±17,4*	64,3±3,7	90,4±4,1*	172,5±20,5*

те в цей період почав відмічатися позитивний імунотранслюційний вплив ксенодермопластики порівняно з накладанням стерильної пов'язки. Про це свідчить значне зниження циркулюючих імунних комплексів ( $p < 0,05$ ) у тварин усіх серій експерименту. Максимально виражений імунотранслюційний вплив донорської шкіри на вміст згаданих маркерів ми спостерігали у тварин I та II серії експерименту. Так, вміст ЦІК у цих тварин на 7 добу знизився відповідно на 20, 8 % та 20,1 % порівняно з нелікованими тваринами, тоді як у обпечених тварин лише на 12 %. Очевидно, це пов'язано з тим, що обпечені тварини мали достовірно вищі значення досліджуваного показника, порівняно з тими, яким моделювалася лише комбінована травма.

Якщо на 1 добу після накладання шкірного клаптя концентрація всіх класів імунoglobulinів суттєво не відрізнялася від показників контрольної групи тварин (травмовані щури), то на 7 добу нами зафіксоване істотне зниження вмісту Ig G у лікованих тварин усіх серій дослідження. Зокрема, концентрація Ig G у цей термін спостереження знизилася у тварин I та II серії експерименту на 11 %, а у III – на 21 %. Таке зниження вмісту Ig G свідчить, очевидно, про значний імунотранслюційний вплив ксенодермопластики в умовах опіку за рахунок вмісту в ній біологічно активних речовин, які здійснюють системний вплив на організм.

Одержані результати свідчать про те, що після комбінованої травми на тлі механічного та термічного ушкодження відмічається стрімке збільшення досліджуваних показників, досяга-

ючи максимальних значень на 7 добу спостереження. Максимальні значення досліджуваних показників у цей термін, очевидно, зумовлені нашаруванням патогенетичних механізмів механічної травми і опіку і є проявом синдрому взаємного обтяження. Ксенодермопластика супроводжується суттєвим покращенням стану травмованих щурів, що особливо помітно на 7 добу експерименту і є проявом системного впливу на їх організм. Цей феномен можна пояснити на основі даних щодо впливу ксенодермотрансплантата на ранову поверхню. Він забезпечує виражений протибольовий ефект, зменшення втрати води й електролітів, протидіє інфікуванню рани. На 3-4 добу після ксенодермопластики відмічають ознаки тимчасового приживлення ксенодермотрансплантата до рани: при морфологічному дослідженні має місце проростання гемакапілярів грануляційної тканини в дерму ксенодермотрансплантата. Крім того, за даними [9], ксенодермопластика володіє широким спектром мікроелементів (калію, заліза, титану, цинку, кальцію) та амінокислот, найбільша частка яких припадає на пролін, глутамін, гліцин та аргінін. Можна припустити, що саме завдяки проростанню судин у ксенодермотрансплантат з використанням додаткового пластичного матеріалу, біологічно активних речовин він і здійснює системний вплив на організм тяжкотравмованих тварин.

**Висновки.** 1. В умовах політравми і додаткового механічного та термічного пошкодження 10 % площі шкіри відмічають істотне поступове збільшення ЦІК та імунoglobulinів A та G з максимумом на 7 добу спостереження. Ступінь

зростання досліджуваних показників на тлі опіку суттєво переважає аналогічний після механічної травми.

2. Застосування ксенодермопластики з метою тимчасового заміщення травмованої шкіри позитивно впливає на загальний стан організму, сприяє зниженню концентрації ЦІК та імуноглобулінів класу G порівняно із застосуванням стерильної пов'язки, зрошеної антисептиком.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні ефективності ксеношкіри, яка володіє додатковими позитивними властивостями, порівняно з стерильною пов'язкою, зрошеною антисептиком, в умовах тяжкої травми з одночасним механічним та термічним пошкодженням шкіри

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Дерябин И.И., Насонкин О.С. Травматическая болезнь. – Л.: Медицина, 1987. – 304 с.
2. Ельский В.Н., Кардаш А.М., Городник Г.А. Патология физиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / Под ред. В.И. Черния. – Донецк: Новый мир, 2004. – 200 с.
3. Клиническая эпидемиология черепно-мозговой травмы / Е.Г. Педаченко, С.Я. Семисалов, В.Н. Ельский, А.М. Кардаш. – Донецк: Апекс, 2002. – 156 с.
4. Крутиков М.Г., Бобровников А.Э. Местное лечение ран и ожогов // Российские аптеки. – 2006. – № 5. – С. 29.
5. Особенности развития эндогенной интоксикации при тяжелых ожогах и отморожениях / Г.П. Козинец, О.И. Осадча, Г.П. Хитрый, Б.С. Шейман // Украинский журнал экстремальной медицины ім. Г.О. Можаяева. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 48-51.
6. Патент на корисну модель 30028 Україна МПК 2006G09B23/00. Спосіб моделювання політравми / Т.Я. Секела, А.А. Гудима (Україна); Тернопільський мед. університет. – № U 2007 10471; Заявл 21.09.2007; Опубл. 11.2.08; Бюл. № 3. – 4 с.
7. Regas F. C., Ehrlich H.P. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model // J. Trauma. – 1992. – V. 32, № 5. – P. 557-563.
8. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические методы исследования в клинике. – К.: Здоров'я, 1978. – 159 с.
9. Подрібнений субстрат консервованої ксеношкіри: новий технологічний етап системної тканинної терапії / В.В. Бігуняк, В.В. Дем'яненко, І.М. Кліщ, Ю.С. П'ятницький // Збірник матеріалів конф. "Здобутки клінічної та експериментальної медицини". – Тернопіль: Укрмедкнига, 2009. – С. 52-53.

## PATHOGENIC MOTIVATION OF XERODERMOPLASTIC USAGE IN HUMORAL IMMUNITY CORRECTION IN CASE OF COMBINED TRAUMA

©S.R. Pidruchna, M.M. Korda, O.O. Kulyanda, I.S. Kulyanda, I. R. Kopitchak, O.I. Ostrivka, G.G. Scherschun, N.P. Sayuk, N.O. Suslova, T.Ya. Yaroshenko, I. P. Kuzmak, N.O. Suslova, T.Ya. Yaroshenko, N.P. Sayuk

*Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky*

**SUMMARY.** Frequency of the combined traumas especially mechanical and thermal last years is promptly increasing so problem about prevention of traumatism, creating standarts of giving medical help are very important now in medical and social aspects. The aim of our experiment was to study the pathogenic role of xeroderoplastic in the correction of humoral immunity in combined trauma complicated by scalp and burn wounds. After the modelling of mechanical traumas, burns with combined trauma it is observing considerable insreasing of Ig A and G and also count of circulating immune complexes with a maximum on the seventh day of our experiment. The level of increasing this indicators in the animals which had burns was considerably higher than this level after mechanical trauma. We have found that application xeroderoplastic to temporarily replace injured skin positively affect on the general state, helps to reduce the concentration of CIC and immunoglobulin G class compared with sterile antiseptic bandages usage.

**KEY WORDS:** combined trauma, burn, mechanical defect skin, ksenodermoplastyka, circulating immun complexes, immunoglobulins.

## **ПАТОМОРФОЛОГІЯ ЛЕГЕНЕВИХ СУДИН ПРИ ВРОДЖЕНИХ ВАДАХ СЕРЦЯ З ГІПЕРКІНЕТИЧНИМ ТИПОМ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДАУНА**

©К.В. Поляков

*Донецький національний медичний університет імені М. Горького*

*Центральна міська клінічна лікарня № 1, Донецьк*

**РЕЗЮМЕ.** У статті наведено аналітичний огляд літератури й проведено порівняння морфологічних змін у легеневиx судинах дітей піврічного віку з відкритим атривентрикулярним каналом, асоційованим із синдромом Дауна і з нормальним хромосомним набором. Отримані дані говорять про помірну гіпертрофію медії й більше ранній розвиток більш важких уражень інтими у хворих із синдромом Дауна.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіперкінетична легенева гіпертензія, вроджені вади серця, хромосомні аномалії, синдром Дауна.

**Вступ.** Вроджені вади серця (ВВС) – одна з найпоширеніших вроджених аномалій у дітей, що дуже часто виявляються у синдромах, обумовлених хромосомними захворюваннями (синдромах Патау, Едвардса, Дауна та ін.), причому їх частота у таких випадках, у порівнянні із загальною популяцією, вище в десятки разів і досягає 30 % [3]. Такі ВВС приводять до розвитку гіперкінетичної легеневої гіпертензії (ЛГ) [1, 7, 8, 10]. Морфологічні зміни в легеневиx артеріях при ЛГ описані в класичному дослідженні Heath D. і Edwards J. E. у середині минулого століття [5] і включають шість стадій. Ця класифікація продовжує використовуватися й сучасними авторами [1, 2, 9], причому вважається, що перші три стадії є оборотними при своєчасній хірургічній корекції вади, четверта – у найкращому разі, частково оборотною, останні дві – необоротними. Більшість авторів [1, 2, 4, 6] вважає, що при ВВС у складі синдромів хромосомних аномалій ЛГ розвивається швидше й судинні зміни в легенях більш виражені, ніж при ВВС зі схожими гемодинамічними характеристиками у хворих з нормальним хромосомним набором. До того ж, виникає необхідність оцінки зворотності морфологічних змін у легеневиx судинах для прогнозування успішності радикального або паліативного оперативного лікування ВВС [9].

**Мета дослідження** – порівняння морфологічних змін у легеневиx артеріях м'язового типу при ВВС із гіперкінетичною ЛГ, асоційованих із трисомією 21 хромосоми (синдромом Дауна), і нормальним набором хромосом.

**Матеріал і методи дослідження.** Матеріалом дослідження послужили морфологічні дані 12 секційних випадків дітей, з яких 5 спостережень склали ВАВК, асоційований із синдромом Дауна (група 1) і 7 – ВАВК без хромосомної патології (група 2). У роботі використаний матеріал прозектур Центральної міської клінічної лікарні № 1 та Обласної дитячої клінічної лікарні (м. Донецьк). Середній вік дітей 1 і 2 груп склав  $6,1 \pm 1,2$  і  $6,08 \pm 1,1$  місяці відповідно ( $P < 0,001$ ).

Шматочки тканини легень, фіксовані в 10 % розчині нейтрального формаліну, заливали в парафін за стандартною методикою, робили серійні зрізи товщиною  $5 \pm 1$  мкм, забарвлювали гематоксиліном і еозином, за ван-Гізеном, за Вергоффом на еластику. Аналіз зображення здійснювався на універсальному мікроскопі Hund H 500 з телесистемою, підключеною до персонального комп'ютера x86 Pentium IV. У зрізах легеневої тканини оцінювалися морфологічні зміни в артеріях м'язового типу із зовнішнім діаметром 100-500 мкм. Статистична обробка отриманих даних здійснювалася за допомогою ліцензійного стандартного пакета "Statistica 6.0". Загальний характер змін оцінювався за класифікацією Heath-Edwards.

**Результати й обговорення.** У всіх випадках, включених у дослідження, діагноз ВАВК виставлявся після проведення ехокардіографічного дослідження (100 %) і консультації кардіолога (3 випадки – 25 %) або кардіохірурга (9 випадків – 75 %). Діагноз синдрому Дауна підтверджувався при проведенні каріотипування в Донецькому міжобласному центрі медичної генетики й пренатальної діагностики. Смерть наставала у неспеціалізованих стаціонарах, тому дані про величину тиску в легеневиx артеріях відсутні. Причиною смерті була серцево-легенева або легенево-серцева недостатність. Автопсія підтверджувала наявність ВАВК. При макро- і мікроскопічному дослідженні легень в усіх випадках були відсутні дифузні процеси, які могли зробити дані дослідження недостовірними.

У підгрупі дітей без хромосомних аномалій у легеневиx артеріях відзначена гіпертрофія медії (товщина  $18 \pm 3,4$  мкм) і початкові прояви проліферації інтими: округлення ендотеліоцитів і їхніх ядер, групи витягнутих ендотеліоцитів, що розташовувалися за типом "частоколу" перпендикулярно до внутрішньої еластичної мембрани (рис. 1, а). В одиничних артеріях спостерігалася концентрична шарувата проліферація інтими (рис. 1, б).



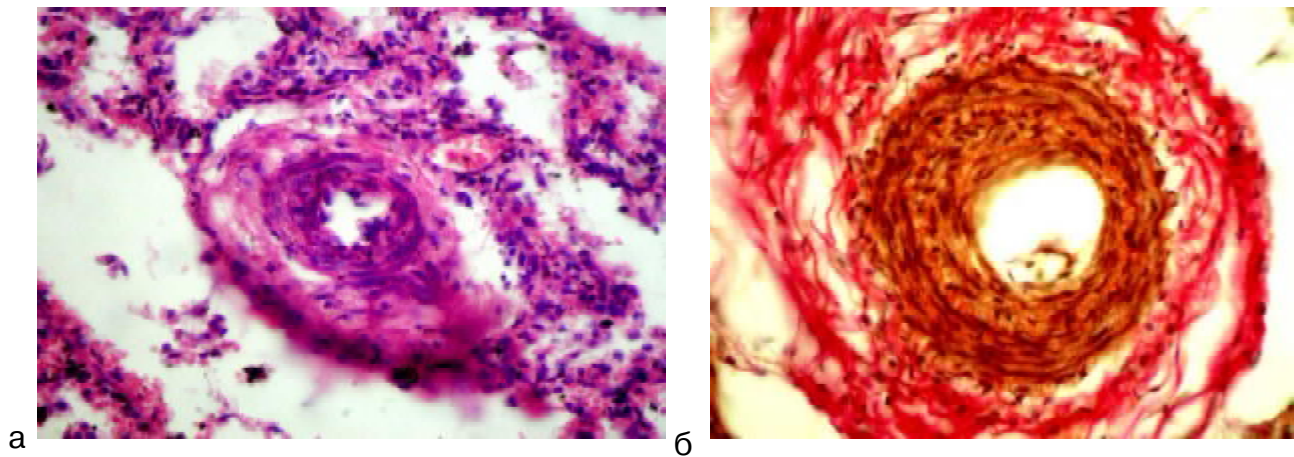


Рис. 1. Легеневі артерії при гіперкінетичній ЛГ у хворих з нормальним набором хромосом: а) легенева артеріола з гіпертрофією медії й початковими проявами проліферації інтими (забарвлення гематоксиліном і еозином); б) артерія м'язового типу з помірною гіпертрофією медії й концентричною проліферацією інтими (забарвлення за ван-Гізеном).  $\times 400$ .

У дітей із синдромом Дауна звертали на себе увагу осередковий гемосидероз, гіпертрофія медії (товщина  $14 \pm 2,8$  мкм), виражені зміни інтими у вигляді концентричної шаруватої, ексцентричної або

концентричної нешаруватої проліферації з явищами фіброзу (рис. 2, а). У  $9,5 \pm 1,3$  % артерій концентричний шаруватий фіброз інтими майже повністю закривав просвіт (рис. 2, б). В  $6,45 \pm 2,01$  % ар-

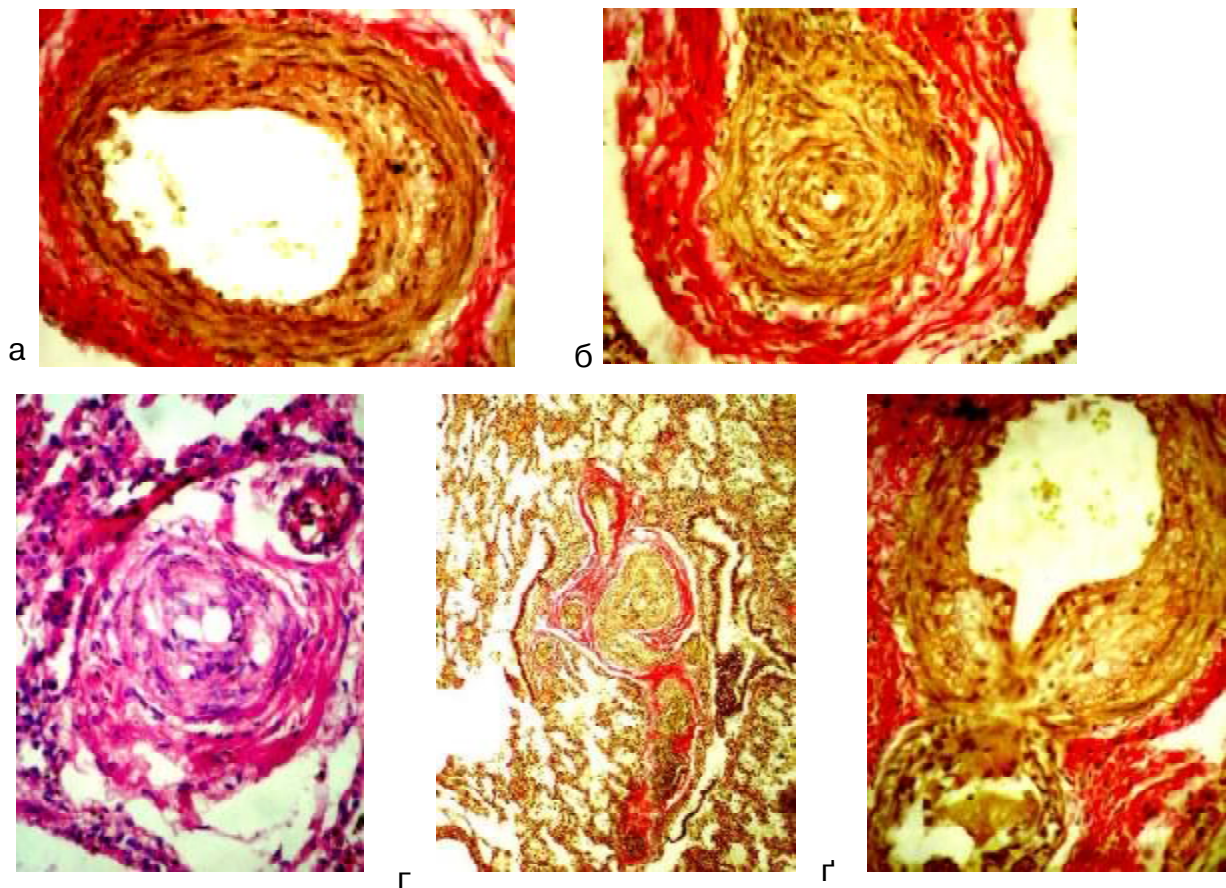


Рис. 2. Легеневі артерії при гіперкінетичній ЛГ, асоційованій з синдромом Дауна: а) артерія м'язового типу з помірною гіпертрофією медії й ексцентричною нешаруватою проліферацією інтими з явищами фіброзу; б) артерія м'язового типу, з концентричним шаруватим фіброзом інтими, що практично повністю закриває просвіт; в) плексиформне ураження, що формується; г) ангіоматоз по периферії плексиформного ураження; ґ) плексиформний комплекс. в – забарвлення гематоксиліном і еозином; а, б, г та ґ – забарвлення за ван-Гізеном. а, б, в та ґ –  $\times 400$ ; г –  $\times 80$ .

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

терій спостерігалось формування плексиформного ураження (рис. 2, в), по периферії деяких з них відзначені вогнища ангіоматозу (рис. 2, г). В одній з таких судин тангенціальний зріз відкрив структуру т. зв. плексиформного комплексу: концентричний шаруватий фіброз інтими, плексиформне ураження, що формується й різко дилатована судина, що відходить (рис. 2, г).

**Висновки.** При гіперкінетичній ЛГ внаслідок ВВС, асоційованих із синдромом Дауна, у легневих артеріях м'язового типу й артеріолах відзначаються більш важкі зміни інтими, формування плексиформних уражень і ангіоматоз, поряд з помірною гіпертрофією медії. Такі зміни можна класифікувати як 4-5 стадію за Heath-Edwards і вважати практично необоротними. Навпаки, при гіперкінетичній ЛГ внаслідок ВВС у хворих з нормальним хромосомним набором мають місце більш значна гіпертрофія медії й лише початкові ознаки клітинної проліферації

інтими, які класифікуються як 1-2 стадія за Heath-Edwards. Тобто в останньому випадку можна говорити про оборотність судинних змін в, принаймні, піврічному віці. Отримані дані можуть бути використані для визначення терміну й прогнозування результатів хірургічної корекції ВВС із гіперкінетичним типом ЛГ. Також можна припустити, що хромосомна патологія відіграє певну роль у реагуванні судинного русла легенів на перевантаження об'ємом. Можливо, що зміна генотипу веде до уповільненого розвитку гіпертрофії медії, що, у свою чергу, спричиняє більш ранній розвиток важких необоротних уражень інтими.

**Перспективи подальших досліджень.** Поглиблене вивчення механізмів наведених явищ дозволить розробити нові ефективні методи лікування певних видів ЛГ і, можливо, пролити світло на етіологію й патогенез первинної (ідіопатичної) ЛГ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Изменения сосудов лёгких при сложных врождённых пороках сердца с высокой легочной гипертензией [Текст] / С.Г. Мальцев [и др.] // Арх пат. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 45-51.

2. Легочная артериальная гипертензия [Текст] / М.Ф. Зиньковский, Н.М. Гулая, Г.В. Косякова, А.М. Довгань. – К. : Книга плюс, 2005. – 96 с.

3. Мутафьян, О. А. Врождённые пороки сердца у детей [Текст] / О. А. Мутафьян. – С.Пб. : Невский диалект, 2002. – 331 с.

4. Baekgaard L.H. Congenital heart disease in Down's syndrome [Text] / L.H. Baekgaard // British Heart Journal. – 1976. – Vol. 38. – P. 32-38.

5. Heath D. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease [Text] / D. Heath, J.E. Edwards // Circulation. – 1958. – Vol. 18. – P. 533-547.

6. Pulmonary hypertension in children with Down's

syndrome and congenital heart disease. Is it really more severe? [Text] / C.A. Vazquez-Antona [et al.] // Arch. Cardiol. Mex. – 2006. – Vol. 76, № 1. – P. 16-27.

7. Raja S.G. Pulmonary hypertension in congenital heart disease [Text] / S.G. Raja, D. Basu // Nurs. Stand. – 2005. – Vol. 19, № 50. – P. 41-49.

8. Schranz D. Pulmonale Hypertension im Kindes- und Jugendalter [Text] / D. Schranz // Monatsschr. Kinderheilkd. – 2003. – Vol. 151. – P. 424-441.

9. Vascular remodeling process in reversibility of pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease [Text] / E.S. Egito [et al.] // Pathol. Res. Pract. – 2003. – Vol. 199, № 8. – P. 521-532.

10. Widlitz A. Pulmonary arterial hypertension in children [Text] / A. Widlitz, R.J. Barst // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. – P. 155-176.

## PATHOMORPHOLOGY OF LUNG VESSELS AT CONGENITAL HEART DISEASES WITH HYPERKINETIC TYPE OF PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATED WITH DOWN'S SYNDROME

©K.V. Polyakov

Donetsk National Medical University by M. Horky

Central City Clinical Hospital № 1, Donetsk

**SUMMARY.** The article represents the analytical review of literature and comparison of morphological changes in lung vessels in half-year-aged children with open atrioventricular canal associated with Down's syndrome and with normal chromosomeset is performed. The data obtained testify to about a moderate media hypertrophy and earlier development of more severe intima lesions in patients with Down's syndrome.

**KEY WORDS:** hyperkinetic pulmonary hypertension, congenital heart diseases, chromosomal anomalies, Down's syndrome.

## ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ СКРИНІНГ ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИГІПОКСАНТІВ – ПОХІДНИХ КСАНТИНУ

©К.А. Посохова, М.М. Корда, М.Р. Хара, А.А. Гудима, М.І. Марущак, А.М. Пришляк, Д.Б. Коробко, О.М. Олещук, С.І. Яворська, І.Я. Криницька, Г.С. Сатурська, А.С. Вольська, О.З. Яремчук, О.О. Шевчук, О.В. Бакалець, Л.М. Палиця, В.А. Заріцький

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

**РЕЗЮМЕ.** Під час скринінгових досліджень потенційних антигіпоксантив – похідних ксантину було встановлено, що найбільшою фармакологічною активністю володіють субстанції під шифрами КД 240, КД 222, КД 228, КД 234, КД 235. Даний висновок був зроблений на підставі кращого виживання тварин в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії, що перевершує показники контрольної групи.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпоксія, похідні ксантину.

**Вступ.** Актуальність і значимість пошуку, відбору, розробки тактики і стратегії використання антигіпоксантив пояснюються значним поширенням гіпоксії різного походження, механізми патогенезу, компенсації, адаптації і корекції якої активно обговорюються в літературі [1, 4, 5].

Незважаючи на позитивні ефекти сучасних антигіпоксантив, які найбільш яскраво проявляються у модельних експериментах, вони не завжди задовольняють потреби клінічної практики [2, 3]. Тому пошук сполук з подібною активністю і створення на їх основі нових препаратів, здатних зменшити деструктивний вплив низьких концентрацій кисню, є одним з пріоритетних напрямків медицини.

**Мета дослідження** – провести скринінг антигіпоксичної активності нових похідних ксантину на моделі нормобаричної гіпоксії з гіперкапінею.

**Матеріал і методи дослідження.** Дихання із замкненого простору – респерація – досить адекватна і проста модель гострої гіпоксії. Тварина, поглинаючи кисень із замкненого простору під час дихання, відчуває розвиток його дефіциту – гіпоксичну гіпоксію, що дозволяє оцінювати досліджуваний препарат за інтегральними показниками летальності за певний час спостереження і стійкості до дефіциту кисню (максимальна тривалість життя). Для відтворення цієї форми гіпоксії було використано 196 білих щурів лінії Вістар віком 5-6 місяців масою 150-250 г. Досліджували вплив водонерозчинних та водорозчинних сполук – похідних ксантину на тривалість життя тварин при моделюванні гіпоксії замкненого простору. Речовини синтезовано і надано для дослідження доцентом кафедри фармацевтичної хімії Д.Б. Коробком. Усі сполуки вводили тваринам внутрішньошлунково з розрахунку 50 мг/кг маси за 60 хв до початку моделю-

вання патології. Для стабілізації суспензії водонерозчинних речовин використовували твін-80 (у цьому випадку тваринам контрольної групи вводили аналогічну кількість розчину стабілізатора).

Антиокиснювальну активність плазми крові спектрофотометричним методом визначали за її здатністю гальмувати утворення продуктів перекисного окиснення в гомогенаті мозку щурів [6]. При цьому очищену від крові тканину мозку гомогенізували в 40 мМ льодяному фосфатно-соляному буфері, рН = 7,4 (1 : 4). Гомогенат центрифугували при 1000 об/хв протягом 15 хв. Супернатант зберігали при -20 °С. Перед дослідом супернатант розморожували за кімнатної температури і розбавляли трьома об'ємами фосфатно-соляного буферу. В пробірки вносили по 5 мл розведеного гомогенату, 50 мкл 5 % р-ну досліджуваних речовин, 50 мкл буферного розчину (контроль). Проби інкубували при 37 °С протягом 1 год. Відбирали по 4 мл зразка, додавали 2 мл 28 % трихлороцтової кислоти і центрифугували 15 хв при 3000 об/хв. Відбирали 4 мл супернатанту, додавали 1 мл 1 % ТБК і кип'ятили 15 хв. Проби фотометрували на спектрофотометрі СФ-46 при 532 нм. Паралельно визначали вміст продуктів перекисного окиснення у пробах без інкубації. Загальну антиоксидну активність плазми виражали в % і визначали за формулою:

$$AOA = (1 - (E_{\text{докл.}} - E_o) / (E_{\text{контр.}} - E_{o \text{ контр.}})) \times 100,$$
 де  $E_{\text{докл.}}$  і  $E_{\text{контр.}}$  – екстинкції інкубованих дослідної і контрольної проб;  $E_o$  і  $E_{o \text{ контр.}}$  – екстинкції дослідної і контрольної проб, які не інкубувалися.

Усіх тварин поділили на 29 груп: 1 група – контрольні тварини, яким вводили фізіологічний розчин для порівняння антигіпоксичних властивостей водорозчинних речовин, 2 – контрольні тварини, яким вводили твін-80 для порівняння антигіпоксичних властивостей водонерозчинних

речовин, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 та 29 групи – тварини, яким вводили відповідно водонерозчинні сполуки – КД 221, КД 222, КД 228, КД 240, КД 244, КД 246, КД 248, КДТz 19, КД 273, КД 302, КД 374, КД 251, КД 252, КД 379 та водорозчинні сполуки – ТД 21, ТД 22, ТД 23, КД 174, КД 192, КД 193, КД 230, КД 231, КД 232, КД 233, КД 234, КД 235, КД 236.

Критерієм оцінювання ефективності досліджуваних речовин в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії були час настання другого агонального вдиху та час смерті тварини. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з визначенням t-критерію Стьюдента за допомогою програми Excel.

**Результати й обговорення.** Спостереження проводили до появи другого агонального вдиху, оцінюючи поведінку та загальний стан тварин (табл. 1).

Тварини, яким ввели фізіологічний розчин, в умовах гіпоксії були неспокійними, активно шукали вихід. На 9-10-й хв заспокоювались, 12-15 хв мились. З 22-24 хв виникали ознаки занепокоєння, судомні скорочення та посмикування.

У тварин другої групи на 7-15-й хв від початку моделювання гіпоксії замкненого простору з'явилися ознаки занепокоєння. На 22-25-й хв вони почали активно шукати вихід, ознаки занепокоєння в цей час посилювались. На 28-31-й хв спостереження рухова активність щурів суттєво зменшилася, виникали судомні скорочення та посмикування.

Введення речовини КД 240 сприяло тому, що на 12-23-й хв гіпоксії тварини ставали збудженими, вони активно шукали вихід. З 26-ї по 31-шу хв спостерігалось пригнічення рухової активності. Судомні скорочення та посмикування виникали на 37-59-й хв.

У тварин, яким вводили КД 234, з 10-ї хв спостерігалось поверхнєве дихання, миття мордочки, з 21 хв дихання стало глибшим та рідшим, виникали ознаки занепокоєння, порушення координації, судоми.

У групі, де вводили КД 235, тварини характеризувались дуже спокійною поведінкою, з 12-13 хв періодично виявляли ознаки занепоєння, активність була мінімальною, пошукові рухи з інтервалом близько 10 хв.

Тварини, яким вводили КД 222, починали змінювати пози, мили мордочки з 6-7 хв, активно шукали вихід з 16 хв, пригнічення рухової активності в них спостерігалось з 20-ї хв, судомні скорочення виникли на 40-54 хв.

Для гіпоксії, яка розвивалася на тлі речовини КД 228, характерним було занепокоєння тва-

рин, що виникало на 14-й хв. В цей час тварини активно шукали вихід. Пригнічення рухової активності виникало з 22-ї хв, а судомні скорочення та посмикування – на 43-53-й хв.

Проведені експериментальні дослідження вказують на те, що синтезована нова водонерозчинна субстанція КД-222 здатна збільшувати стійкість організму до гіпоксії і гіперкапнії у тварин при одноразовому введенні в дозі 50 мг/кг і перевищує на 44,8 % контрольну групу. Практично такі ж результати отримано при експериментальному дослідженні КД-228:  $P < 0,001$  порівняно з показником 1 групи (табл. 1). Достовірне збільшення часу появи другого агонального вдиху, яке становило 34,1 %, було також характерним для тварин, яким до моделювання гіпоксії замкненого простору вводили речовину КД 240.

Достовірне збільшення часу появи другого агонального вдиху відносно тварин контрольної групи, на 51 % та 61 %, відповідно, було характерним також для тварин 27 і 28 груп, яким до моделювання гіпоксії замкненого простору вводили водорозчинні речовини КД 234 і КД 235.

Важливим моментом, на який варто звернути увагу, є також те, що під впливом водонерозчинних речовин КД 273, КД 302 та водорозчинних сполук КД 232, КД 233 час настання другого агонального вдиху достовірно зменшувався, порівняно з контрольною групою, що свідчить про негативний вплив цих сполук на резистентність тварин до гіпоксичної гіпоксії.

Зважаючи на те, що на рівень резистентності тварин до гіпоксії може суттєво вплинути антиоксидна властивість їх тканин, було проведено дослідження даного параметра в умовах *in vitro*. Проте при визначенні антиокиснювальної активності плазми крові достовірних результатів щодо ймовірного антиоксидного ефекту речовин, які *in vivo* проявляли антигіпоксичні властивості, не отримано. Лише сполуки ТД-22, КД-235 виявляли антиоксидну активність – 60 % та 20 % відповідно.

**Висновки.** 1. Серед вивчених 27 нових сполук – похідних ксантину водонерозчинні речовини КД 240, КД-222, КД-228 та водорозчинні сполуки КД 234, КД 235 при одноразовому введенні тваринам у дозі 50 мг/кг за 60 хв перед моделюванням гострої гіпоксичної гіпоксії збільшують стійкість до гіпоксії, що проявляється зростанням часу появи другого агонального вдиху в середньому на 35-60 %.

2. Нові похідні ксантину – сполуки КД 273, КД 302 (водонерозчинні) та КД 232, КД 233 (водорозчинні) зменшують стійкість експериментальних тварин до гострої гіпоксичної гіпоксії.

Таблиця 1. Тривалість життя тварин в умовах гіпоксії замкненого простору, с ( $M \pm m$ )

Водорозчинні речовини		Водонерозчинні речовини	
Група тварин	Показник	Група тварин	Показник
1 група (контроль), n=18	2047,29±80,32	2 група (контроль), n=12	2110,0±151,95
17 група ТД 21, n=6	2440 ±67,171 p>0,05	3 група КД 221, n=6	2445±257 p>0,5
18 група ТД 22, n=6	2190 ±161,66 p>0,05	4 група КД 222, n=5	2940,0±152,9 p<0,001
19 група ТД 23, n=6	2640 ±207,152 p>0,05	5 група КД 228, n=5	2928,0±120,6 p<0,001
20 група КД 174, n=6	2380 ±102,761 p>0,05	6 група КД 240, n=5	3139±228 p<0,05
21 група КД 192, n=6	2480 ±213,091 p>0,05	7 група КД 244, n=6	2771±125 p>0,25
22 група КД 193, n=6	2510 ±150,279 p>0,05	8 група КД 246, n=6	3170±372 p>0,1
23 група КД 230, n=6	2015,17±141,60 p>0,05	9 група КД 248, n=6	2530±178 p>0,5
24 група КД 231, n=6	1636,33±104,66 p>0,05	10 група КДТz 19, n=6	2000,0±29,7 p>0,05
25 група КД 232, n=6	1710,0±45,8 p<0,01	11 група КД 273, n=6	1610,0±24,1 p<0,001
26 група КД 233, n=6	1730,0±44,9 p<0,01	12 група КД 302, n=6	1612,3±305,2 p<0,001
27 група КД 234, n=6	2751,33±221,20 p<0,01	13 група КД 374, n=6	2150,0±36,1 p>0,5
28 група КД 235, n=6	2936,50±287,10 p<0,01	14 група КД 251, n=6	1960,0±40,0 p>0,5
29 група КД 236, n=6	2140,00±72,38 p>0,05	15 група КД 252, n=6	2010,0±30,0 p>0,5
		16 група КД 379, n=6	1910,0±36,1 p>0,5

Примітка. p – показник достовірності, у порівнянні з контрольною групою.

3. При визначенні антиокиснювальної активності плазми крові *in vitro* сполуки ТД-22 та КД-235 проявляли незначну антиоксидну активність.

**Перспективи подальших досліджень.**

Результати даного скринінгового дослідження є основою для подальшого поглибленого доклі-

нічного вивчення фармакологічних властивостей нових сполук – похідних ксантину на моделях гіпоксичних станів різної етіології, у порівнянні з найбільш ефективними лікарськими засобами з групи антигіпоксантів.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Бизенкова М.Н. Метаболические эффекты антиоксидантов в условиях острой гипоксической гипоксии // *Фундаментальные исследования*. – 2006. – № 1. – С. 17-22.

2. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Борликова Г.Г. Ноотропные и анксиолитические свойства разных доз

пирацетама // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2000. – № 2. – С. 9-11.

3. Марышева В.В., Шабанов П.Д. Исследование антигипоксических свойств в гомологическом ряду 2-аминотиазола // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2005. – № 6. – С. 67–70.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

4. Чеснокова Н.П. Источники образования свободных радикалов и их значение в биологических системах в условиях нормы // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 6. – С. 28-34.

5. Messomier L., Geysant A., Hintzy F., Lacour J. Effects of training in normoxia and normobaric hypoxia on time to exhaustion at the maximum rate of oxygen uptake //

Eur. J. Appl. Physiol. — 2004. — Vol. 92, N 4—5, August. — P. 470—476.

6. Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biological fluids / J. Stock, J.M. Gutteridge, R.J. Sharp, I.L. Dormandy // Clin. Sci. and Mol. Med. - 1974. - Vol. 47. - P. 215 - 222.

## PHARMACOLOGICAL SCREENING OF POTENTIAL ANTIHYPOXIC AGENTS OF XANTHINE DERIVATIVES

©**K.A. Posokhova, M.M. Korda, M.R. Khara, A.A. Gudyma, M.I. Marushchak, A.M. Pryshlyak, D.B. Korobko, O.M. Oleshchuk, S.I. Yavorska, I.Ya. Krynytska, G.S. Saturdayska, A.S. Volska, O.Z. Yaremtchuk, O.O. Shevchuk, O.V. Bakalets, L.M. Palytsya, V.A. Zaritzky.**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

SUMMARY. During screening tests of potential antihypoxants of xanthine derivatives it was determined that the most pharmacologically active substances are under the codes KD 240, KD 222, KD 228, KD 234, KD 235. This conclusion is based on the survival rate of the animals after acute hypoxic hypoxia exposure, more than control group data.

KEY WORDS: hypoxic hypoxia, xanthine derivatives

УДК 611.664+618. 173:576.2+616-018

## КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ В ПЕРИМЕНОПАУЗІ

©**В.О. Потапов, І.С. Шпонька, О.І. Ханіна**

*Дніпропетровська державна медична академія*

РЕЗЮМЕ. Обстежували жінок віком від 45 до 52 років з гіперпластичними процесами в ендометрії. Використовували антитіла до рецепторів естрогену (ER), прогестерону (PR), маркер васкуляризації тканини (VEGF), маркери проліферації (Ki67) й апоптозу (p53). Визначений оптимальний алгоритм обстежування жінок з гіперпластичними процесами, що включає визначення кількісних і якісних ехографічних, доплерометричних й імуноморфологічних характеристик. Надійними доморфологічними критеріями гіперплазії є: збільшення М-ехо > 7 мм, збільшення ЕМС > 0,33, збільшення ПЗР М-ехо > 16 мм, зміна ІР судин матки у бік збільшення при ПГБА і КГБА і в бік зменшення при ПГЗА та КГЗА. Позитивна реакція на VEGF і p53 свідчить про розвиток КГЗА і є несприятливим прогностичним критерієм.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіперплазія ендометрія, імуногістохімія, пременопауза, алгоритм обстеження.

**Вступ.** Відомо, що гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) є проліферативними гормонообумовленими захворюваннями. При виникненні їх рецидивів або при їх довготривалому перебігу ГПЕ можуть слугувати морфологічним субстратом, на тлі якого можлива онкологічна трансформація. Саме тому своєчасна діагностика стану ендометрія, визначення канцерогенно-

го потенціалу гіперплазованої тканини є критеріями успішності використання адекватних терапевтичних заходів і мають важливе значення в прогнозуванні та оцінці якості життя пацієнтки. З літератури відомо, що ГПЕ без атипії розвиваються на тлі абсолютної чи відносної гіперестрогенії, а атипична гіперплазія є результатом зростання проліферативного потенціалу ендометрія

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

незалежно від гормонального статусу [1]. В умовах гіперплазії та неоплазії ендометрія спостерігається динаміка зростання кількості рецепторів до естрогену (ER) та прогестерону (PR) не тільки в епітеліальних клітинах, але і в клітинах сполучної тканини, хоча роль останніх до кінця не вивчена. Частина досліджень вказує на зниження рівня експресії ER та PR при розвитку неопластичних процесів з низьким рівнем диференціювання клітин [2, 3]. Отже, суперечності, які існують в інформаційному полі з даного питання, вказують на факт недостатньої глибини вивченості проблеми та необхідність подальших досліджень з розширенням спектра маркерів властивостей та потенціалу патологічно трансформованої тканини.

У сучасних умовах для кінцевої діагностики, вибору терапії, контролю її ефективності, а також для прогнозування перебігу гіперпластичних процесів в ендометрії незамінним є метод імуноморфології, як такий, що відповідає сучасним вимогам доказової медицини.

**Метою нашого дослідження** був пошук оптимального набору інструментальних та морфологічних діагностичних методів, а також критеріїв для диференційної діагностики гіперпластичних процесів в ендометрії у жінок в перименопаузальний період.

**Матеріал і методи дослідження.** Нами були обстежені 70 жінок віком від 45 до 52 років. Загальну групу (I) склали 56 жінок з різними морфотипами ГПЕ; 14 досліджуваних були включені до контрольної групи (II). Використовували антитіла до естрогенових рецепторів (ER), про-

гестеронових рецепторів (PR), маркер неопластичності (VEGF), маркер проліферації (Ki-67) та маркер апоптозу (p53) з системою візуалізації LSAB (Labelled Streptavidin-Biotin). Рівень експресії ER та PR оцінювали шляхом підрахунку кількості гістохімічно-позитивних клітин з 300 клітин; маркери VEGF та p53 оцінювали шляхом розрахунку відсотка позитивних клітин у полі зору.

**Результати й обговорення.** Особливості ультразвукової структури ендометрія та його характеристик наведені в таблиці 1.

Як випливає з таблиці 1, майже всі (окрім ПГБА) гіперпластичні процеси в ендометрії характеризувалися збільшенням М-ехо до 16 мм та більше, зростанням передньо-заднього розміру (ПЗР) М-ехо та його нечіткими контурами (при всіх морфотипах), появою дрібних або значних включень із зміненим характером ехогенності. ІР маткових артерій характеризувався зростанням, порівняно з нормою, при простих гіперплазіях та зниженням при гіперплазіях з атипією. При аналізі характеру ехогенності нами не виявлено чітких специфічних ознак, які дозволили б встановити наявність або відсутності атипії. Ця характеристика дозволяла лише констатувати факт формування гіперплазії як такої.

Гіперпластичні процеси без атипії характеризувалися чітким зовнішнім контуром М-ехо; при гіперплазіях з атипією контури М-ехо були переважно нечіткими, у деяких випадках виявлялася відсутність розмежування з міометрієм.

При доплерографічному дослідженні у більшості пацієнок з ПГБА та КГБА виявлявся кровотік різної інтенсивності по периферії зони

Таблиця 1. Ехо- та доплерографічні характеристики ендометрія у жінок перименопаузального періоду у I та II досліджуваних групах

Тип гіперплазії (кількість випадків)	М-ехо, мм	Характер ехогенності	Включення	Ендометріально-маткове співвідношення (ЕМС)	ПЗР, мм	Індекс резистентності (ІР) маткових артерій*
Контроль (14)	4-7	однорідна	відсутні	0,33	9,8	0,68±0,07
ПГБА (13)	16-18	Незначна гіперехогенність	дрібні ехопозитивні включення	0,39	14,1	0,86±0,1
КГБА (14)	17-20	гіперехогенність	анехогенні включення	0,37	14,3	0,82±0,11
ПГЗА (13)	>16	гіперехогенність	дрібні ехопозитивні та анехогенні включення	0,47	14,7	0,62±0,05
КГЗА (16)	>16	гіперехогенність з анехогенним центром	ехопозитивні та анехогенні включення	0,53 та >	17,5	0,57±0,13

Примітка. \* – p<0,05.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

гіперплазії. При ПГБА спостерігалися поодинокі кольорові сигнали від судин, розташовані по периферії, з середніми та високими показниками індексу резистентності. При КГБА визначався помірний венозний та артеріальний периферійний кровотік з середніми показниками судинної резистентності. При ПГЗА та КГЗА часто реєструвався інтенсивний центральний та периферійний кровотік у вогнищі при зниженому рівні резистентності маткових судин.

У 36,7 % пацієток з атипovими гіперпластичними процесами в ендометрії ми спостерігали інтенсивний внутрішньовогнищевий кровотік, підвищену васкуляризацію ендометрія з середніми та низькими показниками резистентності маткових судин; констатувалася поява неоваскуляризації з низьким рівнем індексу резистентності новоутворених судин.

У контрольній групі жінок перименопаузального періоду ми спостерігали незначний рівень експресії у клітинах залозистого та стромально-

го компонентів ендометрія рецепторів до естрогену та прогестерону (табл. 2); при цьому вираженість гістохімічної реакції з ER була вище, ніж з PR. Реакція з VEGF та p53 в нормальній тканині ендометрія була негативною.

Аналіз рівня експресії ER, PR, VEGF та p53 в клітинах епітелію та строми при кожному з морфотипів гіперплазії показав, що ПГБА характеризувалася високим рівнем експресії ER та PR у клітинах залозистого компонента та помірним у клітинах строми. З високим ступенем достовірності ці показники відрізнялися від таких у контрольній групі та групі з КГЗА ( $p < 0,001$ ) (див. табл. 2). Порівняно з нормою експресія вказаних рецепторів в епітелії була статистично вагомо вище у 6,7 раза (ER) та у 14,7 раза (PR) відповідно; у клітинах стромального компонента кількість рецепторів була високою, але мала менш виражений характер підвищення. При КГБА ми виявили помірний рівень зростання експресії зазначених рецепторів з превалюванням процесу у кліти-

Таблиця 2. Експресія ER, PR, VEGF та p53 в клітинах епітеліального (е) та стромального (с) компонентів у досліджуваних з гіперпластичними процесами ендометрія ( $M \pm m$ )

Група	Локалізація	ER	Коефіц. достовірності (P)	PR	Коефіц. достовірності (P)	VEGF	Коефіц. достовірності (P)	p53	Коефіц. достовірності (P)	
1	контроль	е	30±3,5		15±1,5		0	0		
		с	35±4,0		25±2,5		0	0		
2	ПГБА	е	200±10	$P_{2-1} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,01$ $P_{2-5} < 0,001$	220±12	$P_{2-1} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,01$ $P_{2-5} < 0,001$	0	0		
		с	120±5	$P_{2-1} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,01$ $P_{2-5} < 0,001$	130±7	$P_{2-1} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$ $P_{2-5} < 0,05$	0	0		
3	КГБА	е	70±10	$P_{3-1} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,05$ $P_{3-5} < 0,05$	50±13	$P_{3-1} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,05$ $P_{3-5} < 0,05$	0	0		
		с	90±10	$P_{3-1} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,05$ $P_{3-5} < 0,05$	100±15	$P_{3-1} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,05$ $P_{3-5} < 0,05$	0	0		
4	ПГЗА	е	170±20	$P_{4-1} < 0,001$ $P_{4-5} < 0,05$	100±12	$P_{4-1} < 0,001$ $P_{4-5} < 0,05$	3,3±0,5	$P_{4-1} < 0,001$ $P_{4-3} < 0,001$ $P_{4-5} < 0,001$	0	
		с	130±15	$P_{4-1} < 0,001$ $P_{4-5} < 0,05$	120±10	$P_{4-1} < 0,001$ $P_{4-5} < 0,05$	4,1±0,5	$P_{4-1} < 0,001$ $P_{4-3} < 0,001$ $P_{4-5} < 0,001$	0	
5	КГЗА	е	120±10	$P_{5-1} < 0,001$	70±9	$P_{5-1} < 0,001$	16,3±1,1	$P_{5-1} < 0,001$	13,9±1,1	$P_{5-1} < 0,001$ $P_{5-4} < 0,001$
		с	100±8	$P_{5-1} < 0,001$	85±10	$P_{5-1} < 0,001$	10,5±0,5	$P_{5-1} < 0,001$	10,4±0,5	$P_{5-1} < 0,001$ $P_{5-4} < 0,001$



нах строми. Рівень достовірності був високим при порівнянні з групою контролю ( $p < 0,001$ ). Експресії факторів неангіогенезу та апоптозу не спостерігалось.

Клітини залозистого та стромального компонентів при ПГЗА характеризувалися значним підвищенням рівня експресії ER та PR з високим рівнем достовірності ( $p < 0,001$ ), порівняно з нормою, з перевагою у бік ER. Крім того, з високим рівнем достовірності при порівнянні з контролем та комплексними гіперплазіями виявився позитивним VEGF, який не експресується в нормальному ендометрії у жінок перименопаузального періоду. При КГЗА з високим рівнем статистичної достовірності ми виявили зростання експресії маркера неангіогенезу, порівняно з контролем та ПГЗА, а також появу позитивної реакції з p53, що свідчить про негативний у прогностичному аспекті перебіг гіперплазії і трансформацію тканини у бік малігнізації.

При різних морфотипах GE відбуваються стабільні достовірні зміни таких параметрів: M-echo  $> 7$  мм, EMC  $> 0,33$ , ПЗР M-echo  $> 16$  мм. Але при доплерометричному дослідженні визначено збільшення IP маткових судин при неатипових гіперплазіях та зменшення індексу, порівняно з нормою, при гіперплазіях з атипією. Окрім вказаного, ми спостерігали периферійний кровотік у зоні патологічно змінених ділянок із середніми значеннями рівня індексу резистентності (при КГЗА) та відсутність кровотоку (при ПГБА та КГБА). Гіперплазії з атипією характери-

зувалися наявністю ознак неангіогенезу з центральним та периферійним кровотоком у патологічній зоні (в більшості випадків при КГЗА), що у подальшому підтверджувалося позитивною гістохімічною реакцією з маркером VEGF, та зниженням IP маткових артерій.

**Висновки.** 1. Алгоритм діагностики GE у жінок перименопаузального періоду повинен складатися з визначення кількісних та якісних характеристик ехографічних, доплерометричних та морфологічних ознак.

2. Надійними доморфологічними скринінговими критеріями GE є такі: зростання M-echo  $> 7$  мм, збільшення EMC  $> 0,33$ , збільшення ПЗР M-echo  $> 16$  мм, зміна IP маткових судин у бік зростання при ПГБА та КГБА та у бік зменшення при ПГЗА та КГЗА.

3. Морфологічна діагностика GE повинна бути дворівневою та включати визначення рівня експресії ER, PR, VEGF та p53. При GE у жінок перименопаузального періоду спостерігається зростання рівня експресії ER та в меншій мірі PR. Позитивна реакція з маркерами VEGF та p53 свідчить про розвиток гіперплазії з ознаками атипії і є негативним прогностичним критерієм.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується проведення комплексного дослідження гіперплазованого ендометрія жінок у перименопаузі з вивченням кількісних та якісних характеристик експресії циклооксигеназ в ендометрії та кореляцією їх із даними доплерометрії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Лапароскопия и гистероскопия в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, К.Р. Бахтияров, Т.В. Жукова; под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М., 1998. – 236 с.

2. Татарчук Т.Ф. Морфофункциональные особенности гиперпролиферативных процессов эндометрия на фоне хронического эндометрита / Т.Ф. Татарчук,

Т.Д. Задорожная, К.О. Коренная // Здоровье женщины. – 2004. – Т. 4, № 20. – С. 59-62.

3. Bircan S. Immunohistochemical analysis of c-myc, c-jun and estrogen receptor in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium / S. Bircan, A. Ensari, S. Ozturk et al. // Pathology Oncology Research. – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 32-39.

## COMPLEX RESEARCH OF ENDOMETRIUM OF PERIMENOPAUSAL WOMEN WITH HYPERPLASTIC PROCESSES

©V.O. Potapov, I.S. Shponka, E.I. Khanina

Dnipropetrovsk State Medical Academy

**SUMMARY.** The women aged from 45 to 52 with hyperplastic processes in endometrium were investigated. We used antibodies to the receptors of estrogen (ER), progesteron (PR), marker of tissue vascularization (VEGF), markers of proliferation (Ki67) and apoptosis (p53). The optimum algorithm of research procedure of women includes definition of quantitative and qualitative dopplero-, sono- and immunomorphological characteristics. The reliable premorphological criteria of hyperplastic processes of perimenopausal women are: M-echo  $> 7$  mm, EMS  $> 0,33$ , PZR M-echo  $> 16$  mm, change of IR of uterus vessels and increase of hiperplastic processes without atypism and fall of hiperplastic processes with atypism.

**KEY WORDS:** hiperplastic processes in endometrium, immunohistochemistry, perimenopausal women, algorithm research.

## УЛЬТРАМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ В ЕМАЛІ ЗУБІВ ОСІБ, ЯКІ МЕШКАЮТЬ В РАЙОНІ ПІДВИЩЕНОГО ВМІСТУ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

© А. М. Романюк, Ю. В. Лахтін, Є. В. Кузенко

Сумський державний університет, медичний інститут

**РЕЗЮМЕ.** У статті наведені результати морфологічних змін емалі зубів дорослого населення різних екологічних зон. Методом скануючої електронної мікроскопії досліджено емаль зубів мешканців різних районних центрів. Виявлено зміни в морфологічній будові емалі.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** морфологічні зміни, емаль, електронна мікроскопія.

**Вступ.** Серед багатьох чинників, які впливають на стан здоров'я людини, чільне місце займає несприятлива екологія: хімічна промисловість, чорна та кольорова металургія, збагачення рідкого палива, горіння териконів, що супроводжуються викидами у навколишнє середовище дуже токсичних сполук. Одночасна дія кількох важких металів, які потрапили до організму з навколишнього середовища разом з продуктами харчування, питною водою та повітрям, призводить до комбінованого шкідливого їх впливу на організм [1, 2].

Актуальною проблемою сучасної стоматології залишаються захворювання твердих тканин зубів, а саме – карієс. В етіологічному плані карієс є багатофакторним захворюванням і залежить від карієсрезистентності емалі, яка забезпечується ступенем мінералізації твердих структур зуба [3]. Є переконливі дані про роль макро- та мікроелементів і порушень їх обміну у патогенезі захворювань твердих тканин зубів людей [4] та піддослідних тварин [5], проте в літературі ми не знайшли відомостей щодо структурних змін в емалі зубів під впливом комбінованої дії деяких солей важких металів.

Згідно з даними [6] у північних районах Сумської області спостерігається підвищений вміст важких металів у водоймищах та ґрунті. У зв'язку з цим, **метою** нашого дослідження було вивчення ультраструктурних змін в емалі зубів осіб, які мешкають в умовах екологічної напруги за Zn, Cr, та Pb-гіпермікроелементозами.

**Матеріал і методи дослідження.** Для дослідження було використано 16 видалених фронтальних зубів. Депульповані зуби пакували у пластмасу "Редонт-03" і після її полімеризації готували шліфи з наступним напиленням алюмінію у вакуумі. Проводили мікроскопію на растровому електронному мікроскопі РЕМ-102 Е з прискорюючою напругою 30КВ при різному збільшенні.

Вивчали мікроскопічну картину зразків та проводили виміри ширини призм і міжпризмових проміжків. За допомогою морфометричної програми Digimizer V.3.4.10 зроблено 143 вимі-

ри ширини призм і 174 проміжків між ними у 8 зразках шліфів емалі мешканців "чистих" територій та 145 і 119 вимірів відповідно у 8 жителів забруднених районів. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми AtteStat V. 10.8.4 for MS Excel. Оскільки не усі вибірки мали нормальний розподіл за критерієм Колмогорова, центральну характеристику та розкид значень виражали як  $Me \pm f$ , де  $Me$  – медіана,  $f$  – міжквартильний розмах. Порівняння даних двох незалежних груп проводили за непараметричними критеріями Вілкоксона, Манна-Уїтні та медіанним. Статистично значущими вважали відмінності при  $p \leq 0,05$ .

**Результати й обговорення.** При вивченні шліфів зубів у растровому електронному мікроскопі в емалі спостерігаються як загальні структури, які є характерними для усіх досліджуваних зразків, так і морфологічні особливості між групами, які вивчаються.

В усіх зразках емаль представлена пучками емалевих призм, які в залежно від проекції розпилу виглядають по-різному. На поперечному розрізі виявляються головки призм, на поздовжньому – тіла, косому – вони у вигляді паркету. Навколо кожної призми є невеличкі смуги міжпризмового простору. При невеликому збільшенні пучки емалевих призм мають звивистий хід з чергуванням темних та світлих смуг, що відповідає оптичному ефекту проекції зрізу. Ця морфологічна картина відповідає нормальній структурі емалі [7, 8].

Проте існують відмінності між групами порівняння. Основні зміни стосуються характеристики контурів призм, їх поперечних розмірів, ширини міжпризмових проміжків. У зразках емалі (рис. 1) більшості осіб з умовно "чистих" територій контури призм рівні, чіткі. Тіла щільно прилягають одне до одного. Не завжди щільність прилягання однакова протягом тіла навіть однієї призми. Місцями проміжки локально розширені за рахунок демінералізації тіл. Тому діапазон поперечних розмірів тіл призм значний, коливається від 2,7 до 6,02 мкм і в середньому дорівнює  $4,04 \pm 1,06$  мкм. Відповідно змінюються і розмі-

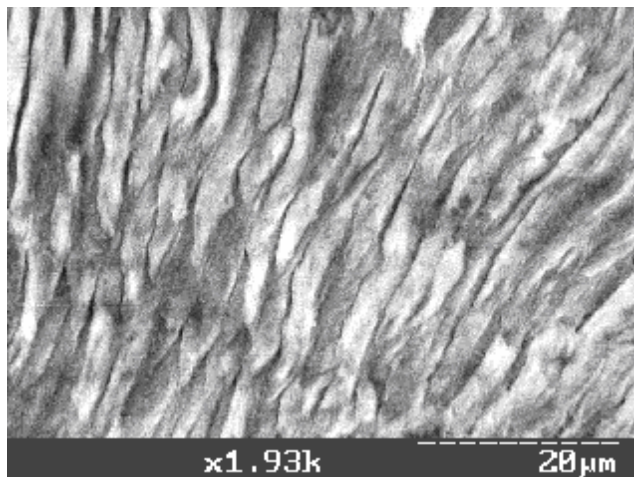


Рис. 1. Сканограма призмової емалі мешканців м. Тростянця.

ри міжпризмових проміжків, від 0,07 до 0,69 мкм і складають в середньому  $0,21 \pm 0,23$  мкм. У рідких випадках у міжпризмовому просторі виявляються окремі кристали апатиту у вигляді “голок”, які розташовані під різним кутом до тіла призм.

У зразках емалі (рис. 2) мешканців територій, де в ґрунті та водоймищах є надлишок солей важких металів, контури емалевих призм також чіткі, але місцями виявляються локальні дефекти поверхні. Внаслідок цього в цих ділянках проміжки між призмами іноді сягають 1,53 мкм. Лакуарна демінералізація йде не тільки по краю, а й в середині призм, що призводить до їхньої фрагментації та деструкції. Ширина тіла призм менша ніж у попередній групі і становить  $3,85 \pm 0,76$  мкм,  $p < 0,001$ . Саме внаслідок зменшення розмірів тіла призм збільшується міжпризмовий проміжок до  $0,53 \pm 0,23$  мкм, що вдвічі ширше ( $p < 0,001$ ) за групу, яка порівнюється. На цьому фоні контури пучків призм розмиті, вони зливаються з розширеними проміжками, тому й не окреслюються, їх важко помітити. Між краями сусідніх призм добре виявляються голкоподібні кристали апатиту, які часто повністю заповнюють простір.

Вищенаведена морфологічна картина є характерною для процесів гіпомінералізації емалі. На даний час ми не можемо конкретно вказати механізм цих процесів. Недостатня мінералізація відбувається різними шляхами. Накопичення важких металів в організмі змінює морфологічну будову твердих тканин зубів [8], свинцеві інтоксикації викликають порушення структури мінеральної фази, заміщуючи в емалі іони кальцію [9, 10]. Причому вміст солей важких металів у ґрунті, воді, волоссі та зубах корелюють між собою [11].

Найбільш поширеною формою мінеральної фази твердих тканин зубів є апатити. Оптималь-

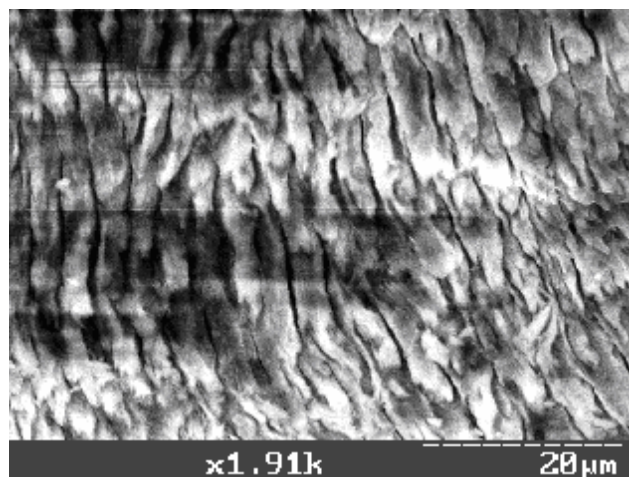


Рис. 2. Сканограма призмової емалі мешканців м. Шостки.

не співвідношення Ca/P в них складає 1,67. Проте зустрічаються апатити, у яких це співвідношення має широкий діапазон і коливається в межах 1,33-2,0. Однією з причин такого явища є заміщення іонів Ca в кристалах на близькі за властивостями іншими хімічними елементами: Ba, Mg, Sr і т. п. (ізоморфне заміщення). Друга причина змін у складі гідроксиapatиту виникає тоді, коли в кристалічній решітці з'являються вакантні місця, які повинні бути заміщені іонами. Такі заміщення призводять до зменшення карієсрезистентності емалі [7].

Виходячи з вказаного, гіпомінералізація могла бути обумовлена заміщенням іонів  $Ca^{++}$  в апатиті емалі на важкі метали, надлишок яких надходить до організму. Ми не виключаємо і інший шлях розвитку гіпомінералізації твердих структур зуба. Солі важких металів могли прямо або побічно вплинути безпосередньо на білки емалі (тафтелін, енамелін, амелогенін X, амелогенін Y), які відіграють важливу роль у процесах біомінералізації [12]. Насамперед це стосується тафтеліну, він належить до сигнальних білків і адсорбує іони  $Ca^{++}$  з ротової рідини та енамеліну, який є енуклеатором біомінералізації кристалів гідроксиapatиту [13].

**Висновки.** Наші дослідження підтверджують думку інших авторів щодо шкідливого впливу надлишку солей важких металів на морфологічну будову емалі зубів. Структурні зміни в емалі під впливом комбінації солей Zn, Cr, та Pb характерні для стану гіпомінералізації, що може сприяти зниженню її карієсрезистентності.

**Перспективи подальших досліджень.** В перспективі планується вивчити вплив солей важких металів на енамелобласти в умовах експерименту, дослідити мінеральний склад емалі, вміст білків, особливо тафтеліну, енамеліну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеенко Н. В. Поражаемость зубов кариесом и содержание микроэлементов в питьевых водах и почвах различных промышленных регионов Днепропетровской области: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 "Стоматология" / Н.В. Алексеенко. – Киев, 1986. – 18 с.
2. Пихур О.Л. Влияние химического состава питьевой воды на состояние твердых тканей зубов : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / О.Л. Пихур. – С.Пб., 2004. – 21 с.
3. Лукиных Л.М. Кариес зубов (этиология, клиника, лечение, профилактика) / Л.М. Лукиных. – Н. Новгород : НГМА, 2004. – 186 с.
4. Антонішин Б.В. Хімічний склад емалі та її карієс-резистентність / Б.В. Антонішин, О.М. Наконечна // Український стоматологічний альманах. – 2001. – № 6. – С. 26-27.
5. Романюк А.М. Морфологічні зміни емалі зубів щурів в умовах надлишкового споживання солей цинку, хрому та свинцю / Романюк А.М., Лахтін Ю.В., Кузенко Є.В. // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 92-94.
6. Доповідь про стан навколишнього природного середовища в Сумській області у 2000 році. – Суми : Джерело, 2001. – 178 с.
7. Боровский Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. – М. : Медицина, 1991. – 304 с.
8. Костиленко Ю.П. Структура зубной эмали / Ю.П. Костиленко, И.В. Бойко // Стоматология. – 2005. – Т. 84, № 5. – С. 29-31.
9. Остапко О.І. Хімічний склад емалі та стан твердих тканин постійних зубів у дітей в різних за екологічною ситуацією регіонах України / О.І. Остапко // Новини стоматології. – 2007. – № 4. – С. 38-42.
10. Галицька В.І. Вміст свинцю у молочних зубах дітей промислового міста / В.І. Галицька // Довкілля і здоров'я. – 2001. – № 3. – С. 54-56.
11. Nowak B. Heavy metals in human hair and teeth / B. Nowak, H. Kozlowski // Biological Trace Element Research. – 1998. – Vol. 62, № 3. – P. 213-228.
12. Kelley J.L. Dietary change and adaptive evolution of enamelin in humans and among primates / J.L. Kelley, W.J. Swanson // Genetics. – 2008. – № 178. – P. 1595-1603.
13. Гасюк А.П. Морфо- та гістогенез основних стоматологічних захворювань / Гасюк А.П., Шепітько В.І., Ждан В.М. – Полтава, 2008. – 94 с.

## ULTRAMIKROSKOPIC CHANGES ENAMEL TOOTH PEOPLE LIVING IN DISTRICTS AT HIGH CONTENT OF HEAVY METAL SALTS

©**A.M. Pomanyuk, Y.V. Kuzenko, Y.V. Lakhtin**

*Sumy State University, Medical Institute*

**SUMMARY.** The results of morphological changes in enamel of teeth first adult population of various ecological zones. The method of scanning electron micro-scopy investigated enamel people of different regional centers. There are any changes in the morphological structure of enamel.

**KEY WORDS:** morphological changes, enamel, electron microscopy.

## **ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У РОБІТНИКІВ МАШИНОБУДІВНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ, ХВОРИХ НА ХОЗЛ, ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ**

©Л.Г. Селіхова, Г.О. Коломієць

*Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія"  
Полтава*

**РЕЗЮМЕ.** При загостренні хронічного обструктивного захворювання легень у робітників машинобудівної промисловості, які працюють у шкідливих умовах, відбуваються зміни функції зовнішнього дихання. Виявлено, що основні зміни показників ФВД: ФЖЄЛ, ОФВ<sub>1</sub>, індекс Тифно, а також показники МОШ 25 %, 50 %, 75 % у хворих на ХОЗЛ основної групи після лікування підвищені ( $p < 0,05$ ), але менше, ніж у хворих на ХОЗЛ контрольної групи. Вищевказані дані свідчать про вплив шкідливих факторів на перебіг захворювання хворих на ХОЗЛ, які працюють у шкідливих умовах.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** показники функції зовнішнього дихання, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), робітники машинобудівної промисловості.

**Вступ.** За останні 15-20 років відмічається збільшення захворюваності органів дихання, серед яких особливе місце займають хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) [5, 7].

Одним з ведучих клінічних проявів захворювань легень є бронхообструктивний синдром. Для ХОЗЛ характерний розвиток незворотних, повільно прогресуючих змін механічних і газообмінних властивостей легень. В зв'язку з цим особлива увага звернена на зміни параметрів зовнішнього дихання при загостренні захворювання, що сприяє визначенню процесів, які відбуваються в дихальних шляхах, паренхімі легень, дозволяє визначити зворотність компонента обструкції, та в кінцевому варіанті разом з динамікою стану та самопочуття хворого надає можливість оцінювати ефективність проведеного лікування [1, 6, 10].

Професійна патологія легень – це особлива група захворювань, яка виникає під дією зовнішніх факторів, які є на виробництві [3]. Шкідливі фактори впливають на виникнення та перебіг ХОЗЛ, встановлено, що у працюючих з 20-літнім стажем роботи в умовах запылення бронхообструктивний синдром розвивається в 2 рази частіше [11].

Серед робітників золотодобувних шахт щорічно зниження ОФВ<sub>1</sub> в більшій мірі виражено у хворих на силікоз і становить, залежно від стадії захворювання, від 57 до 128 мл/рік, порівняно з 37 мл/рік, у хворих без силікозу [4, 9].

Для оцінки зовнішнього дихання використовують метод спірографії – це основний метод, який дозволяє встановити функціональний діагноз, оцінити ступінь тяжкості захворювання та ефективність проведеної терапії [4, 8].

Бронхообструктивний синдром проявляється зниженням вентиляційної функції легень, в т.ч. зменшенням об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) та форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) [2].

**Мета дослідження** – вивчення показників функції зовнішнього дихання у робітників машинобудівної промисловості після лікування.

**Матеріал і метод дослідження.** Нами було досліджено 66 хворих на ХОЗЛ (I та II ступенів) робітників машинобудівної промисловості: 33 з них працюють на дільницях із шкідливими умовами і складають основну групу хворих та 33 хворих, які не мають профшкідливості (контрольна група). Серед 66 обстежуваних 34 жінки та 32 чоловіки. Середній вік обстежуваних 48,0±2,5 років, середній стаж роботи 15,8±3,2 років. Спостереження проводились на базі 1 міської клінічної лікарні м. Полтави. Вивчення вентиляційної функції легень проводились до і після лікування за даними спірографії з використанням апарата "Пульмомент" на базі комп'ютера (м. Ніжин). Оцінювали такі показники: ОФВ<sub>1</sub> – об'єм форсованого видиху за першу секунду, ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень, МВЛ – максимальна ємність легень, МОШ 25 %, 50 %, 75 % – максимальний об'єм швидкості видиху на рівні 25 %, 50 %, 75 % від ЖЄЛ, ДО – дихальний об'єм, ІТ – індекс Тифно. Отримані результати дослідження (функції зовнішнього дихання) ФЗД в обох групах статистично оброблені з використанням критерію Стьюдента.

**Результати й обговорення.** Слід зазначити, що виявлені зміни ФЗД у хворих обох груп мають обструктивний характер і згідно з отриманими даними були відмічені в обох групах хворих на ХОЗЛ, але у хворих на ХОЗЛ робітників машинобудівної промисловості, які працюють у шкідливих умовах праці (основна група), частота дихання (ЧД) становила 23±1,4 за 1 хвилину і знизилась під дією фармакотерапії до 18,49±1,7 за 1 хвилину, тоді як у хворих на ХОЗЛ робітників машинобудівної промисловості, які не працюють у шкідливих умовах праці (контрольна група), ЧД до лікування становила – 19,6 ± 0,89 за

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

1 хвилину, а після лікування достовірно ( $p < 0,05$ ) знизилась до  $17,1 \pm 0,7$  за 1 хвилину (табл. 1). ФЖЄЛ у хворих на ХОЗЛ основної групи дещо знижена, ніж у хворих на ХОЗЛ контрольної групи до лікування. Базисна терапія сприяла збільшенню показника ФЖЄЛ, але у хворих основної групи з  $3,04 \pm 0,11$  л до  $3,48 \pm 0,2$  л, тоді як у хворих контрольної групи цей показник збільшився з  $3,05 \pm 0,22$  л до  $3,6 \pm 0,18$  л. Життєва ємність легень після лікування достовірно ( $p < 0,05$ ) збільшилась у хворих на ХОЗЛ контрольної групи з  $3,39 \pm 0,11$  л до  $4,01 \pm 0,32$  л, у хворих основної групи з  $3,38 \pm 0,1$  л до  $3,98 \pm 0,3$  л.

Значні зміни ОФВ<sub>1</sub> спостерігались у хворих на ХОЗЛ обох груп, але цей показник після лікування покращився більше у хворих на ХОЗЛ, які не мають шкідливості –  $2,46 \pm 0,09$  л ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих на ХОЗЛ, які працюють у шкідливих умовах праці –  $2,32 \pm 0,09$  л ( $p < 0,05$ ). Індекс Тифно значно менший після лікування у хворих на ХОЗЛ основної групи. При обстеженні швидкісних показників (МОШ) нами виявлено, що в обох групах хворих на ХОЗЛ зміни відбулися на рівні дрібних бронхів, це підтверджено даними таблиці 1.

Таблиця 1. Зміни показників функції зовнішнього дихання у хворих ХОЗЛ робітників машинобудівної промисловості в процесі лікування

Показники	Хворі на ХОЗЛ			
	Основна група		Контрольна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
	П=33	П=33	П=33	П=33
ФЖЄЛ л	$3,04 \pm 0,11$	$3,48 \pm 0,2 *$	$3,05 \pm 0,22$	$3,6 \pm 0,18*$
ЖЄЛ л	$3,38 \pm 0,1$	$3,98 \pm 0,3*$	$3,39 \pm 0,11$	$4,01 \pm 0,32*$
ОФВ <sub>1</sub> л	$2,11 \pm 0,07$	$2,32 \pm 0,09*$	$2,02 \pm 0,08$	$2,46 \pm 0,09*$
ІТ %	$62,47 \pm 1,7$	$66,9 \pm 1,5*$	$67,43 \pm 1,3$	$70,88 \pm 1,2*$
МОШ 25 % л	$4,34 \pm 0,08$	$4,59 \pm 0,1*$	$4,42 \pm 0,1$	$4,085 \pm 0,2*$
МОШ 50 % л	$2,86 \pm 0,04$	$3,03 \pm 0,08*$	$3,2 \pm 0,11$	$3,68 \pm 0,21*$
МОШ 75 % л	$0,88 \pm 0,04$	$1,03 \pm 0,07*$	$1,43 \pm 0,1$	$1,86 \pm 0,2*$
МВЛ л	$60,9 \pm 3,5$	$72,76 \pm 3,6 *$	$68,97 \pm 1,2$	$73,69 \pm 2,1*$
ДО л	$1,1 \pm 0,12$	$0,8 \pm 0,09*$	$0,8 \pm 0,105$	$0,64 \pm 0,07*$
ЧД за 1 хв	$23,61 \pm 1,4$	$18,49 \pm 1,7*$	$19,6 \pm 0,89$	$17,1 \pm 0,07*$
МОД л	$20,17 \pm 1,7$	$13,2 \pm 1,3*$	$15,8 \pm 1,6$	$11,0 \pm 1,3*$

Примітка. \* – різниця статистично достовірна відповідно до показників основної групи ( $p < 0,05$ ).

МОШ 25 % у хворих на ХОЗЛ основної групи достовірно підвищились після лікування на  $0,25 \pm 0,09$  л ( $p < 0,05$ ), у контрольній – на  $0,34 \pm 0,15$  л ( $p < 0,05$ ),

МОШ 50 % у хворих на ХОЗЛ основної групи достовірно підвищились після лікування на  $0,17 \pm 0,06$  л ( $p < 0,05$ ), у контрольній – на  $0,48 \pm 0,16$  л ( $p < 0,05$ ).

МОШ 75 % у хворих на ХОЗЛ основної групи достовірно підвищились після лікування з  $0,88 \pm 0,04$  л до  $1,03 \pm 0,07$  л ( $p < 0,05$ ), тоді як у контрольній цей показник покращився з  $1,43 \pm 0,1$  л до  $1,86 \pm 0,2$  л ( $p < 0,05$ ).

Щодо показників ДО та МОД, то в обох групах вони теж змінилися. Дихальний об'єм у хворих основної групи знизився з  $1,1 \pm 0,12$  л до  $0,8 \pm 0,09$  л ( $p < 0,05$ ), тоді як МОД знизився до

$13,2 \pm 1,3$  л ( $p < 0,05$ ), але у контрольній групі хворих на ХОЗЛ він знизився після лікування до  $11,0 \pm 1,3$  л ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Швидкісні показники після лікування у хворих на ХОЗЛ основної групи хоча і підвищились, та все ж не досягли норми. Всі ці зміни показників функції зовнішнього дихання у робітників машинобудівної промисловості говорять про те, що шкідливі фактори негативно впливають на дихальну систему.

**Перспективи подальших досліджень.** При загостренні ХОЗЛ у робітників машинобудівної промисловості відбуваються зміни показників функції зовнішнього дихання, вивчення яких відкриває нові можливості при лікуванні, профілактиці та при проведенні профоглядів осіб, які працюють у шкідливих умовах.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: особенности клинической кар-

тины, клинико-функциональная диагностика и принципы лечения. // Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости. – 1999. – № 4. – С. 15-18.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

2. Кокосов А.Н. Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей. – Санкт-Петербург, 2004. – С. 51-56.
3. Орлова Г.П., Яковлева Н.Г. Бронхообструктивный синдром при пылевых заболеваниях легких // Пульмонология. – 2003. – № 5. – С. 25-28.
4. Фещенко Ю.И., Гаврисюк В.К. Хронические обструктивные заболевания легких: классификация, диагностика, лечение // Ліки України. – 2004. – № 7-8. – С. 22-25.
5. Фисенко В.П. Тиотропия бромид (спирива) – новый М-холиноблокатор для лечения хронических обструктивных болезней легких // Пульмонология. – 2003. – № 4. – С. 100-104.
6. Динамика показателей механики дыхания и легочного газообмена в результате лечения обострения хронического обструктивного бронхита / Н.Г. Яковлева, В.К. Кузнецова, Н.И. Александрова, А.Л. Александров // Пульмонология. – 2004. – № 2. – С. 86-88.
7. Caskadon M.A. Respiration during sleep in the aged human / Caskadon M.A., W.C. Dement J. Gerontol. – 1998. – V. 36. – P. 420-423.
8. Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Guideline. Ais. Ers., 2004( www. Thoracic. Org. (COPD).
9. Cowie R.L. The influence of silicosis on deterioration lung function in sold mirens / R.L. Cowie // Chest. – 1998. V. 113, № 2. – P. 340-343.
10. Siafaras N.M. Managent of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // N.M. Siafaras, D. Boros // Eur. Respir. Mon. – 1998. – V. 7. – P. 264-287.
11. Taylor A.J. Diagnosis of occupational lung disease In: Occupational lung disorders / A.J. Taylor, P. Cullliuan // Eur. Respir. Mon. – 1999. – Chap. 4. – P. 64-105.

## **DYNAMICS OF INDICES OF EXTERNAL BREATHING FUNCTION AT PATIENTS WITH COPD WHO WORK IN MACHINE-BUILDING INDUSTRY AFTER TREATMENT**

©L.H. Selikhova, H.O. Kolomiyets

*Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava*

SUMMARY. At axcerbation of COPD in the workers of machine building industry, working under harmful conditions occur the changes of indices of external breathing function. It was ascertained that the considerable indices changes of FEB among patient with COPD have been observed in the basic group. It becomes apparent by lowering the following indices: FVPC, FEV<sub>1</sub>, Tiffno index and ESMS 25 %, 50 %, 75 % ( p < 0.05) – exhalation speed maximum volume were lower in the basic group accordingly which indicate the harmful working conditions influence on the course of COPD in patients working in machine-building industry.

KEY WORDS: indices of external breathing function, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), workers of machine-building industry.

УДК 616-07

## **ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДІВ ЕФЕКТИВНОГО ПРОГНОЗУВАННЯ ПРИ РЕСПІРАТОРНИХ ТА НЕФРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ДІТЕЙ**

©Т.В. Стоєва, Л.Г. Кравченко, М.В. Федін, Г.К. Копійка

*Одеський державний медичний університет*

РЕЗЮМЕ. У роботі наведено аналіз та показано ефективність використання методів факторного аналізу та логістичної регресії у педіатричній практиці.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: діти, факторний аналіз, логістична регресія, рекурентні респіраторні захворювання, нефропатії.

**Вступ.** Актуальним напрямком вивчення та покращення стану здоров'я дитини вбачається ефективне прогнозування та діагностика ранніх стадій хвороби. Особливо важливо на ранніх етапах захворювання виявити групу ризику щодо несприятливого прогнозу.

За визначенням у медичній практиці, прогноз (з грецької prognosis – провіщення) – це передбачення імовірності виникнення захворювання чи його перебігу та завершення, що ґрун-

тується на знанні закономірностей розвитку патологічних процесів.

Сьогодні вельми необхідними є розробка та впровадження у практичну охорону здоров'я високоефективних заходів прогнозування та ранньої діагностики захворювань із застосуванням сучасних інформаційних технологій [1, 5].

За свідченням численних вітчизняних та зарубіжних дослідників, значного підвищення рівня здоров'я дитячого населення можливо очікувати

при широкому застосуванні сучасних методів управління та інформаційних технологій [3, 4].

**Мета дослідження** – визначення медичного прогнозу при патології органів дихання та сечової системи у дітей.

**Матеріал і методи дослідження.** Для досягнення мети було обстежено групу дітей з частими рекурентними респіраторними захворюваннями ( $n = 300$ ) та групу дітей з нефропатіями мікробно-запального та дисметаболічного ґенезу ( $n = 300$ ).

Математичний аналіз матеріалу здійснювали за методами факторного аналізу та логістичної регресії.

**Результати й обговорення.** Для статистичного аналізу прогнозу перебігу рекурентних респіраторних захворювань евристичним шляхом, враховуючі дані літератури та власного досвіду, були відібрані 17 основних ознак, що здатні впливати на перебіг та частоту гострих респіраторних інфекцій. Обрані ознаки містили соціальні, медико-біологічні та екологічні характеристики.

Для визначення найбільш інформативних предикторів прогнозування перебігу рецидивних респіраторних захворювань (РРЗ) у дітей використано методику побудови логістичної регресії (табл. 1) у покроковій моделі. Відносний внесок окремих предикторів виражався величиною коефіцієнта Вальда, а також значенням стандартизованих бета-коефіцієнтів ( $k$  ваги).

На першому кроці до моделі увійшла змінна V5. Стандартизований бета-коефіцієнт цієї змінної дорівнює  $-3,081$ . Перехід від 0 до 1 в цьому предикторі зменшує вірогідність того, що дитина може опинитися в групі здорових дітей, на 0,046. Цей коефіцієнт є високо значущим ( $p < 0,001$ ). Рівняння логістичної регресії для даного етапу виглядає так:

$$Y = 2,037 - 3,081 * V1,$$

де  $Y$  – прогнозоване завершення (відсутність рецидивування),

$V$  – одне з альтернативних значень ("0" чи "1") ознаки "наявність бактеріальних ускладнень".

При песимістичному варіанті (наявні бактеріальні ускладнення) шанси на відсутність рецидивів в катамнезі не перевищують 0,26

$$(ODDS = \frac{1}{1 + e^{1,044}} = \frac{1}{1 + 2,841} = \frac{1}{3,841} = 0,260).$$

На подальших етапах аналізу список предикторів був розширений. Рівняння логістичної регресії на другому етапі розрахунків виглядає так:  $Y = 3,693 - 2,081 * V1 - 3,227 * V5,$

де  $Y$  – прогнозований вихід (відсутність рецидивування).

При песимістичному варіанті (наявність обох ознак) шанси на відсутність рецидивування не

перевищують 0,166 (для порівняння – відповідно до визначених коефіцієнтів відсутність обох предикторів збільшує шанси до 0,976).

Рівняння логістичної регресії для 3-го кроку обчислень виглядає так:

$$Y = 3,913 - 1,929 * V1 - 2,912 * V5 - 1,820 * V6.$$

Відповідно, для песимістичного та оптимістичного сценарію на цьому етапі шанси уникнути рецидивування склали 0,06 і 0,98. Тобто наявність всіх трьох ознак збільшує ризик рецидивування у 16 разів.

На подальших кроках вагомість факторів для визначення ризику поступово зменшується.

На сьомому кроці обчислень статистично значущими виявились 7 змінних: V1, V5, V6, V8, V11, V12 і V17. При цьому найбільші значення бета-коефіцієнтів логістичної регресії та найвища вірогідність несприятливого прогнозу характерні для ознак V5 і V17:

$$Y = 5,875 - 2,045 * V1 - 3,543 * V5 - 2,467 * V6 - 2,215 * V8 - 1,613 * V11 + 2,489 * V12 - 4,232 * V17.$$

За наявності всіх цих ознак шанси уникнути рецидивування також є нищівно малими – вони не перевищують 0,0004.

Наведений аналіз за допомогою логістичної регресії дозволяє сформувати групу ризику щодо виникнення рецидивів респіраторних захворювань, а також розробляти індивідуалізовані програми диспансерного спостереження за відповідним контингентом хворих.

У зв'язку із зростанням рівня нефрологічної патології, яка посідає друге місце за захворюваністю у дитячій популяції після респіраторних захворювань, в роботі наступною групою аналізу були діти з нефропатіями мікробно-запального та дисметаболічного ґенезу.

Визначення прогнозу виникнення і розвитку нефропатій проводили методом факторного аналізу на підставі вивчення несприятливих ознак, з яких складаються фактори ризику.

Обробці підлягали клініко-анамнестичні дані, які вносились до матриці спостереження. При обробці даних виділились фактори першого (Ф1) та другого (Ф2) роду, які склались з первинних ознак. Значущість ознак оцінювалась за величиною їх факторного навантаження (ФН). Так, при високому  $> 0,7$  та середньому  $> 0,5$  факторному навантаженні досліджувані ознаки визначали вірогідність розвитку нефропатій. За результатами ФА, проведеного для групи нефропатій мікробно-запального ґенезу, виділено ряд загальних особливостей. Вагомі Ф1 та Ф2 для групи дітей з піелонефритом залежно від статі подані на рисунку 1.

Ознаки супутньої хронічної патології травного тракту в анамнезі дитини у вигляді дисфункціональних розладів біліарного тракту та диспанк-



Таблиця 1. Інформативні предиктори прогнозування перебігу РРЗ у дітей

Ознаки		В	Стд. похибка	Коефіц. Вальда	Ступ. св.	Значущість	Exp(B)
Крок 1(а)	v5	-3,081	0,669	21,196	1	0,000	0,046
	const	2,037	0,614	11,011	1	0,001	7,667
Крок 2(б)	v1	-2,062	0,612	11,342	1	0,001	0,127
	v5	-3,227	0,705	20,929	1	0,000	0,040
	const	3,693	0,842	19,260	1	0,000	40,181
Крок 3(с)	v1	-1,929	0,652	8,764	1	0,003	0,145
	v5	-2,912	0,733	15,783	1	0,000	0,054
	v6	-1,820	0,651	7,805	1	0,005	0,162
	const	3,913	0,897	19,031	1	0,000	50,025
Крок 4(д)	v1	-1,721	0,661	6,772	1	0,009	0,179
	v5	-3,148	0,846	13,840	1	0,000	0,043
	v6	-1,939	0,692	7,853	1	0,005	0,144
	v17	-3,659	1,552	5,560	1	0,018	0,026
	const	4,274	0,997	18,399	1	0,000	71,842
Крок 5(е)	v1	-1,581	0,687	5,299	1	0,021	0,206
	v5	-3,432	0,899	14,592	1	0,000	0,032
	v6	-1,744	0,754	5,349	1	0,021	0,175
	v8	-1,515	,658	5,306	1	0,021	0,220
	v17	-3,677	1,473	6,233	1	0,013	0,025
	const	5,006	1,125	19,792	1	0,000	149,267
Крок 6(ф)	v1	-1,982	0,795	6,219	1	0,013	0,138
	v5	-3,922	1,009	15,116	1	0,000	0,020
	v6	-2,331	0,884	6,957	1	0,008	0,097
	v8	-2,338	0,855	7,478	1	0,006	0,096
	v12	2,171	1,102	3,879	1	0,049	8,765
	v17	-3,993	1,455	7,532	1	0,006	0,018
	const	5,782	1,343	18,526	1	0,000	324,400
Крок 7(г)	v1	-2,045	0,829	6,080	1	0,014	0,129
	v5	-3,543	0,993	12,731	1	0,000	0,029
	v6	-2,467	0,969	6,485	1	0,011	0,085
	v8	-2,215	0,857	6,674	1	0,010	0,109
	v11	-1,613	0,836	3,720	1	0,054	0,199
	v12	2,489	1,183	4,425	1	0,035	12,049
	v17	-4,232	1,456	8,445	1	0,004	0,015
	const	5,875	1,347	19,037	1	0,000	356,124

Примітки:

V1 – рецидиви після вступу до дитячого освітнього закладу; V2 – проживання у вологих приміщеннях; V3 – проживання поблизу транспортних магістралей; V4 – персистуюча вірусна інфекція; V5 – наявність бактеріальних ускладнень; V6 – рання хронізація ЛОР-патології; V7 – дисгармонійний фізичний розвиток; V8 – несприятливі реакції адаптації; V9 – пасивне куріння; V10 – активне куріння; V11 – тривалість гострого періоду понад 2 тижні; V12 – епізоди респіраторних захворювань до 3 років; V13 – частота захворювань понад 8 разів за рік; V14 – алергічні шкірні прояви до 3 років; V15 – алергічні шкірні прояви після 3 років; V16 – наявність тварин в оточенні; V17 – обтяжена алергічна спадковість.

реатизму, запорів та порушень мікробіоценозу кишечника взаємопов'язані поміж собою та нирковою патологією, завдяки подібності у структурі, функції та загальних принципах розвитку сечовивідної та травної систем [2].

З усіма ланками патогенезу захворювання пов'язані ознаки, які характеризують фенотипові особливості дитини у вигляді ознак лімфатичної та ексудативно-катаральної конституції, що визначають схильність до певних захворювань

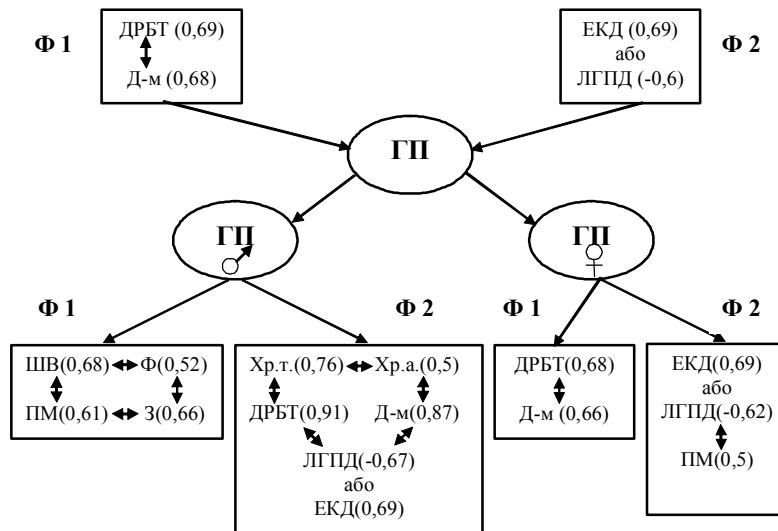


Рис. 1. Фактори ризику розвитку гострого пієлонефриту у дітей:

Φ1 – фактор першого роду, Φ2 – фактор другого роду,

ДРБТ – дисфункціональні розлади біліарного тракту, Д-м – диспанкреатизм, ЕКД – ознаки ексудативно-катаральної конституції, ЛГПД – ознаки лімфатико-гіпопластичної конституції, ШВ – штучне вигодовування, Ф – фімоз, ПМ – порушення мікробіоценозу кишечника, З – запори в анамнезі, Хр.т. – хронічний тонзиліт, Хр.а. – хронічний аденоїдит.

Хронічна патологія з боку ЛОР – органів у вигляді хронічних тонзилітів та аденоїдитів, часті застудні захворювання в анамнезі дитини, що створюють персистуюче вогнище хронічної інфекції в організмі, тісно пов'язані як з самою нирковою патологією безпосередньо, так і опосередковано, впливаючи на органи травного тракту та імунної системи.

Факторний аналіз основних несприятливих ознак, що мають вплив на розвиток нефропатій дисметаболічного ґенезу, так само був прове-

дений з урахуванням статі дітей та форми патології. В результаті розрахунків також виділялись фактори першого та другого роду. При цьому виявлено певні відмінності з інформативної значущості факторів ризику різних форм нефропатій (рис. 2). Слід зазначити, що всі ознаки, які увійшли до значущих факторів ризику, взаємопов'язані поміж собою та можуть утворювати ланцюгові реакції у своєму розвитку, що в кінцевому рахунку і призводить до розвитку нефропатій дисметаболічного ґенезу.

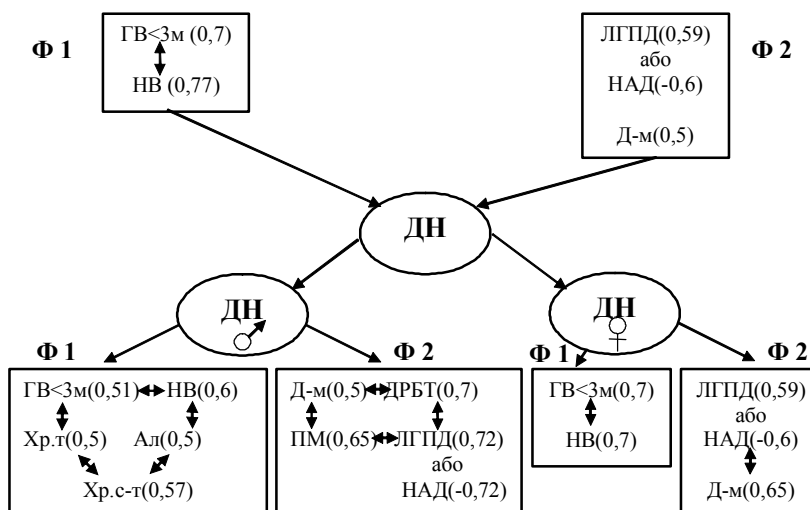


Рис. 2. Фактори ризику розвитку дисметаболічних нефропатій (ДН) у дітей:

Φ1 – фактор першого роду, Φ2 – фактор другого роду,

ГВ<3м – грудне вигодовування менше 3х місяців, НВ – надмірна вага тіла дитини, ЛГПД – ознаки лімфатико-гіпопластичної конституції, НАД – ознаки нервово-артритичної конституції, Хр.т – хронічний тонзиліт, Хр.с-т – хронічний синусит, Ал. – супутня алергія, Д-м – диспанкреатизм, ДРБТ – дисфункціональні розлади біліарного тракту, ПМ – порушення мікробіоценозу кишечника.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

Тобто, якщо у дитини несприятливі ознаки зустрічаються не ізольовано, а у зазначених комбінаціях, то ризик розвитку нефропатій збільшується, а перебіг захворювання ускладнюється.

Таким чином, застосування методів статистичного прогнозування доводить, що урахування саме комбінацій, а не розрізнених поодиноких ознак сприяє підвищенню ефективності прогнозування розвитку захворювань у дітей.

**Висновок.** Застосування методів логістичної регресії у покроковій моделі та факторного

аналізу дозволяє визначити найбільш інформативні комбінації ознак при респіраторних та нефрологічних захворюваннях у дітей, що сприяє підвищенню ефективності прогнозування перебігу захворювання.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

Зазначені методи статистичного прогнозування можуть бути використані для побудови діагностичного алгоритму доклінічної діагностики формування та перебігу більш широкого кола соматичних захворювань у дітей.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Безруков Л. О. Критичний аналіз клініко-епідеміологічної оцінки інформативності діагностичних тестів у педіатрії / Безруков Л. О., Колоскова О. К., Вороняк Т. М. // Медична освіта. – 2008. – № 3. – С. 26.

2. Бельмер С. В. Сопоставление мочевыводящей и пищеварительной систем –морфофункциональные и клинические параллели / С. В. Бельмер, Т. Р. Гасилова // Российский медицинский журнал. – 2003. – № 20. – С. 24–27.

3. Колесник Н.А. Теория и практика доказательной медицины / Колесник Н. А., Непомнящий В. Н., Самуева Е. С. – Киев, 2006. – 200 с.

4. Колоскова О. К. Визначення прогнозу несприятливого перебігу нападу бронхіальної астми у дітей раннього віку / О. К. Колоскова // Одеський медичний журнал. – 2005. – № 3 (89). – С. 63-66.

5. Реброва О. Статистический анализ медицинских данных / О. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2006. – 305 с.

## **APPLICATION OF EFFECTIVE PROGNOSTICATION METHODS AT RESPIRATORY AND NEPHROLOGICAL DISEASES IN PEDIATRICS**

©**T.V. Stoeva, L.G. Kravchenko, M.V. Fedin, G.K. Kopeyka**

*Odessa State Medical University*

SUMMARY. Analysis and efficiency of the methods of factor analysis and logistic regression in pediatric practice is interpreted in this article.

KEY WORDS: children, factor analysis, logistic regression, recurrent respiratory diseases, nephropathies.

УДК 112.017.2-053.4

## **ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ЗДОРОВ'Я ТА АДАПТАЦІЙНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ В СУЧАСНИХ УМОВАХ**

©**Федорців О.Є., Воронцова Т.О., Лучишин Н.Ю., Кубей І.В., Кінаш М.І., Гощинський П.В., Галіяш Н.Б., Ревчук В.С. \*, Ковальчук Т.А.**

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

*\*Тернопільська обласна дитяча комунальна клінічна лікарня*

РЕЗЮМЕ. У статті представлені результати огляду організованих дітей старшого дошкільного віку. Оцінку стану здоров'я здійснювали із врахуванням клініко-анамнестичних даних та рівня адаптивно-приспосувальних можливостей серцево-судинної системи їх організму. Виявлено, що здоровими можна вважати лише 20,6±3,1 % дітей. Переважна більшість обстежених мали задовільний фізичний розвиток. На основі дослідження функціональних показників серцево-судинної системи майже у половини дітей, які відвідують дошкільні навчальні заклади, констатували дезадаптаційні прояви.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: дошкільнята, адаптаційні можливості, стан здоров'я.

**Вступ.** Розвиток і виховання дітей дошкільного віку, збереження їхнього здоров'я є актуальною і важливою державною проблемою. Дошкільний період фахівці всього світу визнають

віком найбільш стрімкого розвитку дитини, первинного формування фізичних і психічних якостей, необхідних людині протягом всього наступного життя, і служить основою для набуття надалі

будь-яких спеціальних знань і навичок засвоєння різних видів діяльності. На теперішній час, відповідно до Закону України "Про дошкільну освіту", вона є обов'язковою первинною складовою системи безперервної освіти, тому з кожним роком зростає кількість організованих дітей. У сучасній ситуації існує ключове протиріччя між високими вимогами соціального середовища і суспільства до індивідуального розвитку дитини та якісним зниженням рівня здоров'я дитячого населення, широкою варіацією індивідуальних можливостей дитини. Внаслідок такої невідповідності спостерігається перевтома дітей, зниження їх функціональних можливостей, що негативно позначається не лише на стані здоров'я дошкільнят, але й на перспективах їх подальшого розвитку.

Згідно з статистичними даними та науковими дослідженнями останніх років, відмічається значне зменшення частки здорових дітей [1–5]. У сучасній медицині адаптаційні можливості організму все частіше розглядають як інтегральний критерій здоров'я, що відображає ступінь його динамічної рівноваги із середовищем. Адаптація створює фон, який, в остаточному результаті, визначає рівень здоров'я та ризик розвитку захворювань і прямо пропорційно залежить від вихідних резервних можливостей дитячого організму [4, 6, 7]. На думку ряду дослідників, виражене зниження його адаптивних можливостей, нездатність до адекватної відповіді на несприятливі впливи оточення спричиняють істотне погіршення функціонального стану дитячого організму [8, 9].

Широке використання досліджень серцево-судинної системи і накопичення великого фактичного матеріалу дозволили розробити теоретично важливе положення про серцево-судинну систему (ССС) як індикатор адаптаційно-приспосувальних реакцій організму [10]. На достатньому науковому рівні підтверджено, що адаптивно-приспосувальні механізми організму визначаються рівнем її (ССС) функціонального і резервного забезпечення [2, 6, 11]. Згідно з наказом МОЗ України та Міністерства освіти і науки України від 20.07.2009 № 518/674 (з0772-09) визначення функціонально-резервних можливостей ССС дітей включено у перелік обов'язкових заходів для розподілу на групи для занять фізичною культурою.

**Мета дослідження** – вивчити стан здоров'я та адаптаційних резервів організму дітей старшого дошкільного віку.

**Матеріал і методи дослідження.** Виїзна група лікарів обстежила 170 дітей у віці від 4 до 5 років, які відвідували дошкільні навчальні за-

лади м. Тернополя. Серед них 85 (50 %) хлопчиків і 85 (50 %) дівчаток. Крім клінічного огляду, визначали рівень соматичного розвитку шляхом порівняння антропометричних показників (маси, зросту, обводу грудної клітки) та індексу маси тіла (ІМТ) зі стандартними нормативами фізичного розвитку. Вибір методичних прийомів визначався концепцією, згідно з якою система кровообігу у дитини розглядається як головний біологічний індикатор адаптивних можливостей організму і стану здоров'я загалом.

Функціональне тестування серцево-судинної системи (ССС) включало визначення частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного (АТ сист.), діастолічного (АТ діаст.) та пульсового (ПТ) артеріального тиску. На підставі цих даних за загальноприйнятими методиками були розраховані:

- адаптаційний потенціал (АП), який характеризує рівень напруження механізмів адаптації організму і визначається за індексом функціональних змін (ІФЗ) [10];
- систолічний об'єм крові (СОК) та коефіцієнт функціонального стану системи кровообігу (КФС), що визначають функціональні можливості ССС (Н.В. Дмитрієва та співавт., 1991);
- коефіцієнт витривалості (КВ) як показник тренуваності ССС;
- індекс Робінсона (ІР), який показує рівень якості регуляції діяльності ССС та ефективність її функціонування;
- коефіцієнт економичності кровообігу (КЕК), який характеризує економичність витрат резервів ССС.

Реєстрацію ЕКГ здійснювали після 5-хвилинної адаптації у горизонтальному положенні в 12-ти стандартних відведеннях за стандартною методикою на одноканальному електрокардіографі Аксіон (Росія). Кількісний і якісний аналіз ЕКГ проводився за загальноприйнятою у кардіології методикою (Г.Г. Осколкова, 1988).

Для оцінки впливів вегетативної нервової системи використали активну ортостатичну пробу (ОП), пробу Шалкова з 10 присіданнями за 20 с, визначення вегетативного індексу Кердо (ВІ), хвилинного об'єму кровотоку (ХОК), показник якості реакції (ПЯР) на фізичне навантаження [6].

Результати досліджень обробляли методом варіаційної статистики з обчисленням середньої величини (М), середньоквадратичного відхилення (m), критерію Стьюдента (t), критерію Фішера (φ) для відносних показників та показника достовірності (p).

**Результати й обговорення.** Згідно з результатами обстеження, у структурі захворювань переважала патологія ЛОР-органів (54,7±3,8 %), представлена хронічним тонзилітом (80,6 %),

гіпертрофією аденонідів (10,8 %), гострим гайморитом (6,5 %), гострим бронхітом (2,2 %). У 58,1 % дітей діагностували гіпертрофію піднебінних мигдаликів II-III ступенів.

Захворювання опорно-рухової системи діагностували у 50,0±3,8 % дітей. З них поздовжню плоскостопість виявили у 47,1 % дітей, пострахітчну деформацію грудної клітки – у 36,5 %, сколіоз грудного відділу хребта – у 29,4 %, порушення постави – у 10,6 %, гіперлордоз поперекового відділу хребта – у 5,9 %, деформацію нижніх кінцівок – у 4,7 % дітей. Поєднання двох ортопедичних патологій виявили у 29,4 %, трьох – у 5,9 % дітей.

На третьому місці за частотою ураження (24,1±3,3 %) перебували захворювання травної системи. Клінічні ознаки гострого гастриту виявили у 50,1 % дітей, дискінезії жовчовивідних шляхів – у 21,8 %, виразкової хвороби шлунка – у 1,2 % обстежених.

21,2±3,1 % дітей групи спостереження мали хірургічну патологію, серед якої найчастіше (50,0 %) діагностували пупкову грижу, у 8,3 % дітей виявили пахову та грижу білої лінії живота. Серед хлопчиків ознаки фімозу спостерігали у 36,1 %, крипторхізму – у 5,5 % випадках.

Захворювання серцево-судинної системи у 10,7±2,4 % обстежених дітей були представлені підвищенням артеріального тиску у 2,4 %, вродженими вадами серця у 1,2 % випадку.

Переважає більшість дітей у віці від 4 до 5 років розвинена добре. Частка дітей із середнім рівнем розвитку була 72,4±3,4 %, нижче середнього – 10,0±2,3 %, вище середнього – 10,6±2,3 %. Низький рівень фізичного розвитку виявили у 1,7±0,9 %, високий – у 5,3±1,7 %. Маса тіла у 16,5 % дітей виявилась надмірною, у 1,2 % – недостатньою. 7,6 % дітей були вищими за середні вікові нормативні значення, 1,8 % – нижчими.

У групах дітей із гармонійним і дисгармонійним ступенями фізичного розвитку достовірної різниці у кількості дітей за статтю не було. Однак дисгармонійна тілобудова частіше (15,9±2,8 %) спостерігалась у хлопчиків, ніж у дівчаток (11,7±2,5 %,  $\phi^*=1,213$ ,  $p>0,05$ ).

Вивчення адаптаційних можливостей організму дітей дошкільного віку показали, що задовільним рівнем адаптаційного потенціалу (АП) характеризується лише 54,7±3,8 %. Напруження адаптаційних можливостей виявили у 32,4±3,6 % випадках, незадовільний їх рівень – в 11,2±2,4 %, а зрив – у 1,8 % дітей. Зниження адаптаційних можливостей супроводжувалось у дітей більшою

ЧСС (99,1±12,3 уд./хв), підвищенням АТ, зниженням СОК. Ці показники достовірно відрізнялись від аналогічних у дітей із задовільним АП. На основі результатів, отриманих при проведенні активної ортостатичної проби, ми констатували асимпатикотонічний тип реагування ССС у групі дітей зі зниженим АП. Крім цього, у дітей з дезадаптивними проявами виявили незадовільну якість реакції на фізичне навантаження.

ЕКГ-обстеження дітей дозволило одержати інформацію про функціональний стан серця. Так, у 39,4±4,3 % дітей за результатами ЕКГ виявлені зміни електричної активності серця. У 7,1±2,4 % дітей визначили вкорочення інтервалу QT до 0,32-0,35 с, у 6,3±2,3 % – його подовження. У нашому дослідженні усі діти із тенденцією до подовження інтервалу QT були представниками групи зі зниженими адаптаційними можливостями ССС. Тобто опосередковано можна стверджувати про електричну нестабільність міокарда у дітей даної групи.

Погіршення систолічної роботи серця констатували на основі високих значень індексу Робінсона. Так, у 41,2±3,8 % від загальної кількості дітей виявили незадовільну якість регуляції у стані спокою. За статтю відмінностей не простежувалось: серед хлопчиків у 28,2±4,9 %, серед дівчаток – у 31,8±5,1 % випадках. Достовірно частіше такі зміни зустрічались у дітей з проявами дезадаптації: 100,0 % проти 45,2±5,2 % дітей із задовільним АП ( $p<0,05$ ).

**Висновки.** 1. Рівень здоров'я сучасних організованих дошкільнят низький. Однак, виявлена нами статистика узгоджується із загальноукраїнською.

2. Майже у половини сучасних дошкільнят при відсутності видимих патологічних відхилень ССС констатували зниження функціональних і резервних можливостей, що спричинюють низькі адаптивні можливості їх організму в умовах впливу макро- і мікрооточення.

**Перспективи подальших досліджень.** Проведене дослідження показало важливість встановлення вихідного рівня адаптаційно-приспосувальних можливостей серцево-судинної системи у дітей в критичні періоди онтогенезу. На основі отриманих результатів планується розробити алгоритм діагностики і прогнозування порушення адаптації у дітей старшого дошкільного віку. В подальшому цікавим вбачається вивчення залежності адаптаційно-приспосувальних можливостей організму дітей від методики навчання у дошкільному навчальному закладі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Квашніна Л.В. Своєчасна діагностика здоров'я дітей: оцінка адаптаційних можливостей / Л.В. Квашніна, Ю.А. Маковкіна // Мистецтво лікування. – 2005. – № 10. – С. 28–30.
2. Комплексна оцінка стану здоров'я дітей і підлітків як гігієнічна проблема: методологічні та прикладні аспекти / [Гончарук Є.Г., Бардов І.В., Сергета І.В., Омельчук С.Т.] // Журнал АМН України. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 523–541.
3. Лукьянова Е.М. Медицинские и педагогические аспекты проблемы сохранения здоровья детей / Е.М. Лукьянова // Международный медицинский журнал. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 6–9.
4. Маковкіна Ю.А. Оцінка стану здоров'я та адаптаційних можливостей у дітей молодшого шкільного віку з урахуванням індивідуально-типологічних характеристик організму: Автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. мед. наук: спец. 14.01.10 / Ю.А. Маковкіна. – К., 2006. – 22 с.
5. Рещіков В.А. Особливості стану здоров'я дітей 4-6 років в умовах промислового регіону на сучасному етапі / В.А. Рещіков // Український морфологічний альманах. – 2007. – № 3. – С. 123–124.
6. Богдановська Н. Сучасні підходи до визначення функціонального стану серцево-судинної системи та оцінка їхньої інформативності / Н. Богдановська, М. Маліков, А. Кузнецов // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2006. – Вип. 42. – С. 101–106.
7. Костенко А.В. Використання методу синглетно-кисневої терапії для підвищення адаптаційно-резервних можливостей дитячого організму / А.В. Костенко // Перинатология и педиатрия. – 2007. – № 4 (32). – С. 99–103.
8. Редька І.В. Функціональний стан серцево-судинної системи слабозорих дітей дошкільного віку та підходи щодо його корекції / І.В. Редька // Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту. – 2007. – № 6. – С. 246–249.
9. Лучишин Н.Ю. Особливості функціонального стану серцево-судинної системи у дітей дошкільного віку / Н.Ю. Лучишин, О.Є. Федорців // ПАГ. – 2009. – Додаток № 3 / Матеріали I Конгресу федерації педіатрів країн СНД "Дитина і суспільство: проблеми здоров'я, розвитку та харчування" (19–21 травня 2009 р., м. Київ). – С. 82.
10. Баевский Р.М. Проблемы адаптации и учение о здоровье / Р.М. Баевский, Н.А. Агаджанян, А.П. Берсенева. – М.: Издательство Российского университета дружбы народов, 2006. – 284 с.
11. Медведев А.С. Роль и сопряженность компенсаторно-приспособительных и саногенетических реакций в процессе жизнедеятельности организма / А.С. Медведев // Наука и инновации. – 2005. – № 8 (30). – С. 32.

## FEATURES HEALTH AND ADAPTIVE CAPACITIES OF PRESCHOOL CHILDREN IN MODERN CONDITIONS

©**O.Je. Fedortsiv, T.O. Vorontsova, N.Yu. Luchyshyn, I.V. Kubej, M.I. Kinash, P.V. Hoschynsky, N.B. Haliyash, V.S. Revchuk \*, T.A. Kovalchuk**

*Ternopil State Medical University by I.Ja. Horbachevsky*

*\*Ternopil Regional Children's municipal hospital*

**SUMMARY.** The article presents the results of a survey of preschool children. Health state was determined by clinical and anamnestic data and adaptive possibility of the cardiovascular system of the children's organism. Only 20,6±3,1% of these children were healthy. Preschool children characterized by medium physical development in most cases. But deadaptativ manifestations were observed in almost half of children attending kindergartens.

**KEY WORDS:** preschool children, adaptive possibility, health status.

## ВІДНОВЛЮВАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ДЕРМАТОЗІВ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

© П.В. Цвень, Г.Б. Голяченко, В.С. Килівник

*ДП “Клінічний санаторій “Авангард” ЗАТ “Укрпрофоздоровниця”*

*Тернопільський комунальний шкірно-венерологічний диспансер*

**РЕЗЮМЕ.** Наведені дані про особливості проведення відновлюваного лікування дітей і підлітків, що страждають від хронічних дерматозів (ХД). Були розроблені програми відновлювального лікування, окремі для atopічного дерматиту, псоріазу і кропив'янки. Вони включали ЛФК, електрофорез, УФО, діадинамотерапію, електросон, водолікування, ультразвукову терапію, магнітотерапію, фітотерапію, рефлексотерапію, фармакотерапію, теплолікування, бальнеотерапію, лазерну терапію, дієтотерапію, гомеопатію, психотерапію, дарсонвалізацію, ультратонтерапію, індуктотермію, мікрохвильову терапію. Для кожного з дерматозів розроблялись певні поєднання. Відновлювальне лікування виявило високу медичну ефективність. Відновлювальне лікування проводилось в умовах санаторію.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** відновлювальне лікування, хронічні дерматози, діти та підлітки.

**Вступ.** За даними окремих дослідників, в Європі від хронічних дерматозів (ХД) страждають від 3 до 15 % дитячого населення. В Україні в структурі захворюваності дітей віком від 0 до 14 років перше місце займають хвороби органів дихання (62,2 %), на другому місці – інфекційні та паразитарні хвороби (5,9 %) і на третьому – хвороби шкіри та підшкірної клітковини (5,6 %). У структурі захворюваності підлітків перше місце належить хворобам дихання (46,2 %), на другому місці – хвороби шкіри та підшкірної клітковини (7,5 %), на третьому – травми та отруєння (6,4 %). Як видно з вищенаведеного, причинна структура захворюваності у дітей та підлітків в основному збігається [5, 7]. Псоріаз – одне з найбільш поширених хронічних мультифакторних захворювань шкіри з домінуванням генетичної компоненти, питома частка в загальній патології шкіри коливається, за даними різних авторів, від 0,6 до 8 %. Помітна тенденція до ускладненого перебігу з явищами дисемінації, еритродермії, артропатії, торпідності до терапії, частішого рецидивів [4,6].

Причини виникнення ХД та низької ефективності традиційного лікування в Україні, як і в світі, є забруднення навколишнього середовища, алергізувальна дія деяких нових продуктів харчування, зменшення термінів грудного вигодовування, вакцинація, нераціональне використання ліків, інфекційні агенти, неадекватне організаційне та ресурсне забезпечення окремих ланок лікувального та реабілітаційного процесу тощо [1, 2, 3].

**Мета дослідження** – розробити програми відновлювального лікування дітей і підлітків, хворих на хронічні дерматози, в санаторних умовах.

**Матеріал і методи дослідження.** Оброблені дані відновлювального лікування дітей, хворих на atopічний дерматит, псоріаз і кропив'янку, в санаторії “Авангард”.

**Результати й обговорення.** Відновлювальне лікування (ВЛ) або медична реабілітація хворих дітей та підлітків з вищезгаданою патологією є наступним етапом після стаціонарного лікування. Логічним продовженням після санаторно-курортної реабілітації є диспансерний нагляд. Дотримання зазначеної послідовності лікувальних та реабілітаційних заходів є визначальним і потребує чіткої організації та взаємодії всіх складових.

Відновлювальне лікування або медична реабілітація проводилась таким чином. Застосовувалась медикаментозна та немедикаментозна терапія з метою ліквідації залишкових явищ, ускладнень патологічних процесів та відновлення функцій. Керуючі впливи на цьому етапі були нозологічно специфічні і залежали від результатів лікування на попередньому етапі.

Основні заходи відновлюваної терапії базувались на використанні природних та преформованих фізичних факторів: фізіотерапії, бальнеотерапії, кліматотерапії, механотерапії, грязелікування тощо. Для здійснення цих заходів найкраще підходять умови санаторію.

Завданням медичної реабілітації дітей та підлітків з ХД була мінімізація проявів хвороби, збільшення інтервалу між загостреннями, відновлення їх фізичного, психічного та соціального благополуччя.

Організація відновлювального лікування дітей і підлітків пов'язувалась з вирішенням таких завдань:

- виявлення особливостей перебігу ХД залежно від форми та стадії патологічного процесу;
- виділення клінічних варіантів перебігу захворювань на підставі клініко-функціональних, інструментальних, лабораторних, рентгенологічних показників для обґрунтування патогенетичних підходів та оптимального вибору методів реабілітації;

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

в) розробка індивідуальних програм ВЛ;  
г) визначення ефективності розроблених реабілітаційних комплексів при застосуванні різнопланових керуючих впливів.

Пріоритети керуючих впливів в залежності від форми ХД наведені в таблиці 1.

Вибір вищенаведених керуючих впливів ґрунтувався на таких міркуваннях.

1. Санаторний режим був загальним. Комплекс клімато- та бальнеолікування призначав-

ся з урахуванням загального стану хворого, нозологічної форми та перебігу дерматозу, а також характеру супутніх захворювань.

2. *Дієтотерапія*. Більшість форм ХД пов'язана з патологією внутрішніх органів, особливо органів травлення та обміну речовин. Алергічна компонентна ХД часто підтримується алергенами, які містяться в продуктах харчування. При псоріазі обмежувались в раціоні дітей та підлітків жири тваринного походження та продукти, ба-

Таблиця 1. Схема пріоритетів керуючих впливів при хронічних дерматозах

Керуючі впливи	Псоріаз	Атопічний дерматит	Кропив'янка
ЛФК	+++	++	++
Електрофорез	-	++	+
Кліматотерапія	+++	+++	+++
УФО	+++	+++	++
Діадинамотерапія	+	-	+
Електросон	+	+	++
Водолікування	++	++	+
Ультразвукова терапія	++	-	-
Магнітотерапія	++	++	-
Фітотерапія	+	++	++
Рефлексотерапія	++	++	++
Фармакотерапія	++	++	++
Теплолікування	+++	+++	+++
Бальнеотерапія	+++	+++	+++
Лазерна терапія	++	++	++
Дієтотерапія	++	++	++
Гомеопатія	+	+	+
Психотерапія	+	+	+
Дарсонвалізація	-	+	-
Ультратонтерапія	-	+	-
Індуктотермія	-	+	-
Мікрохвильова терапія	+	+	-

Примітка. Методи лікування: +++ – першого плану, ++ – другого плану, + – третього плану.

гаті на холестерин (яєчний жовток, ікра, какао, шоколад). При нейродерміті призначалась дієта з обмеженням вуглеводів та кухонної солі. Із раціону дітей вилучали яєчний білок, прянощі, приправи, консервовані та копчені продукти, цитрусові та соки з них. Індивідуальна чутливість до окремих харчових продуктів визначалась за допомогою алергічних проб.

Велике значення в лікувальному харчуванні хворих на ХД має вміст в їжі вітамінів (аскорбінової кислоти, тіаміну, ретинолу, токоферолу).

3. *ЛФК* (ранкова гігієнічна гімнастика, дихальна гімнастика, теренкур, рухливі ігри) впливала на функціональний стан шкіри, емоційну сферу, по-

кращення нервово-судинних реакцій, що сприяло зворотному розвитку запального процесу.

4. *Інтраназальний електрофорез* включав лікарські препарати (вітамін В, димедрол, хлорид натрію, електрофорез за Щербаком натрію броміду, новокаїну, димедролу тощо).

5. Застосовувався *діадинамофорез* препаратів, зазначених в п. 4.

6. *Кліматотерапія* в теплий сезон поєднувалась з бальнеолікуванням.

7. *УФО* (загальне, сегментарне, локальне) застосовувалось залежно від площі ураження; опромінення поєднувалось з фотосенсибілізувальними препаратами.



8. Електросон викликав седативний ефект, зменшував гостроту реакції на симптоматику ХД.

9. Бальнеотерапія включала такі засоби: сірководневі, радонові, хвойні, крохмальні, содові, шавлієві, комбіновані ванни, загальні або 4-камерні з метою зменшення свербіжності шкіри, розсмоктування інфільтратів, ділянок гіперкератозу тощо. Сульфідні ванни збуджували хеморецептори, які впливали на функцію ендокринних залоз і рівень метаболізму, стимулювали функцію кори надниркових залоз та неспецифічні фактори імунітету – фагоцитарну активність лейкоцитів тощо. Покращувався функціональний стан шкіри, змінювалась проникність її рогового шару, місцева терморегуляція.

10. Лазерна терапія включала опромінення поверхні шкіри скануючим променем, лазеропунктуру, ВЛОК. Діючи на живий організм, лазерне опромінення мало:

- біостимулюючий, судинорозширювальний, анальгезуючий, протизапальний, регенеративний ефекти;

- корегувало клітинний і гуморальний імунітети, підвищувало неспецифічну резистентність організму.

11. Теплолікування використовувалось у вигляді аплікацій на ділянки шкіри. В механізмі дії озокериту основним є глибоке прогрівання тканин, що приводило до розширення судин, прискорення крово- і лімфообігу, обміну речовин, активізації фагоцитозу і регенерації ушкоджених тканин. Все це сприяло прискоренню розсмоктування вогнищ запалення.

12. Психотерапія включала індивідуальні заняття, автогенне тренування, естетотерапію (музикотерапія, арт-терапія тощо), нормалізувала емоційний стан хворих, покращувала настрій, виробляла позитивну установку на повне одужання.

13. Нетрадиційні методи (рефлексотерапія, гомеопатична терапія, фітотерапія та їх варіанти) викликали десенсибілізуючий, седативний та імуномодельючий ефекти.

14. Водолікування мало важливе значення за наявності супутньої патології травного тракту, яка і визначала вибір виду мінеральної води.

15. Фармакотерапія в санаторії при ХД є додатковим методом лікування і використовувалась лише при тенденції до загострення чи прогресування процесу, вираженої чи затяжної бальнеореакції, загострення супутньої патології. В інших випадках приймання ліків приводилось лише для додаткової сенсибілізації дитячого організму.

При загостренні ХД призначалось загальне та місцеве лікування. Загальне лікування проводилось за принципами гіпосенсибілізації та седативного впливу. При загостренні генералізованих форм ХД застосовувалась гормональна терапія, плазмозферез. Зовнішнє лікування, як правило, є симптоматичним. За відсутності тенденції до загострення в період клімато- та бальнеолікування для зменшення сухості шкіри призначались індиферентні мазі та креми.

Базові лікувальні комплекси (програми реабілітації) при ХД наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Базові програми реабілітації при хронічних дерматозах

Псоріаз	Атопічний дерматит	Кропив'янка
Дієта	Дієта	Дієта
Теплолікування	Теплолікування	Теплолікування
ЛФК	ЛФК	ЛФК
Кліматотерапія	Кліматотерапія	Кліматотерапія
Бальнеотерапія	Бальнеотерапія	Бальнеотерапія
Апаратна фізіотерапія	Апаратна фізіотерапія	Апаратна фізіотерапія
Нетрадиційні методи	Нетрадиційні методи	Нетрадиційні методи
Фармакотерапія	Фармакотерапія	Фармакотерапія

Як видно із таблиці 2, базові програми реабілітації ХД ідентичні, але існують особливості їх використання залежно від форми та перебігу захворювання.

**Атопічний дерматит.** Особливості дієти зазначені вище. Зазвичай застосовувалась дієта № 9. Призначались седативні засоби (триоксазин, седуксен, мепробамат, броміди та ін.), гіпосенсибілізуючі препарати (димедрол, супрастин, діазолін, лоратадин, піпільфен та ін.), вітаміни. При

стійких формах дифузного нейродерміту застосовувалась гормонотерапія. Зовнішні засоби включали мазі та пасти з АСД, димедролом, ментолом, кортикостероїдами.

Широко використовувались можливі кліматотерапії. Сонячні ванни призначались залежно від характеру дерматиту та стану хворої дитини. Застосовувалось на ділянки ураження паравертебральне УФО до 3-х біодоз. Для розсмоктування інфільтрації застосовувалось теп-

лолікування (лікувальна грязь, озокерит, парафін, 39-42 °С, 15-20 хв, через день, 10-12 процедур) та сегментальні аплікації 39-41 °С ("комірець", паравертебральна ділянка, попереково-куприкова ділянка), 15-20 хв, № 10-12.

Призначались загальні сульфідні ванни, 60-100 мг/л, 37 °С через день, 10-15 хв, № 10-12, в комбінації із зрошенням ділянок, камерними ваннами або хлоридно-натрієві ванни малої та середньої мінералізації, 36-37 °С, 10-15 хв, 10-12 процедур або ропні ванни, 40 г/л, 36 °С, 12-15 хв, № 10-12, або радонові ванни 5-20 нКі/л, 36-37 °С, 12-15 хв, № 10-12.

ЛФК включала ранкову гігієнічну гімнастику і теренкур.

Апаратна фізіотерапія. Загальне УФО (з 1/2 біодози, збільшуючи експозицію через день на 1/2 біодози до 3-х біодоз максимум), на курс 10-14 опроміювань. Електрофорез за Щербаком: 0,5 % розчину новокаїну, 0,5 % розчину димедролу, 5 % розчину кальцію хлориду. Інтраназальний електрофорез: 5 % розчину тіаміну, 10 % розчину кальцію хлориду, 0,5 % розчину димедролу.

Електросон призначався залежно від функціонального стану нервової системи (при високій збудливості – частота струму 30 – 40 Гц, при переважанні гальмівних процесів – 40-120 Гц, 30-40 хв, № 10-12).

За важкого перебігу хвороби призначалась PUVA – терапія. Як фотосенсибілізуючі засоби використовували псорален, бероксан, пувален (за 2 год до опромінення, дози 0,6 – 0,8 мг на 1 кг ваги тіла), 3 – 4 процедури на тиждень; після зникнення висипань опромінення проводили двічі на тиждень протягом 3 – 4 тижнів, потім 1 раз на тиждень протягом місяця, в подальшому – 1 раз на 2 тижні.

Ультразвукова терапія проводилась безпосередньо на ділянку ураження, лабільно, 0,3 – 0,6 Вт/см, 10-12 хв, № 10 – 12; застосовувався фонофорез лікарських засобів (кортикостероїди, вітаміни, димедрол, іхтіол та ін.).

Вживались також такі засоби:

– електрофорез димедролу – інтраназально або за Вермелем, бром-кальцій-електрофорез;

– мікрохвильова терапія дистанційно, доза слаботеплова, 10-12 хв, № 10 – 15;

– місцева дарсонвалізація або ультратонотерапія (тихий розряд);

– індуктотермія на ділянку надниркових залоз, доза теплова, сила струму 200 – 250 мА, 15 – 20 хв, № 10 – 15;

– діадинамотерапія на ділянку шийних симпатичних вузлів, до відчуття вібрації, 10 хв, № 6 – 10;

– магнітотерапія змінним або постійним магнітним полем на зону ураження, № 10 – 20;

– рефлексотерапія залежно від перебігу процесу та динаміки симптомів.

Термін реабілітації 24 дні.

**Псоріаз.** Лікування було складним та багатокомпонентним. Основою лікувального комплексу було кліматолікування. Дієтотерапія передбачала при всіх формах псоріазу дієту № 7, їжу, збагачену вітаміном А, з обмеженим вмістом тваринних жирів, вуглеводів та кухонної солі.

Бальнеолікування включало хлоридно-натрієві ванни малої або середньої мінералізації, 36 – 38 °С, 15 хв; сірководневі ванни, 80 – 120 мг/л, 36 – 37 °С, 10 – 15 хв; ропні ванни, 40 – 60 г/л, 36 °С, 12 – 15 хв; радонові ванни малої та середньої концентрації, 36 °С, 10 – 15 хв.

Теплолікування: лікувальна грязь, парафін, озокерит на "комірцеву" ділянку, паравертебрально, на попереково-куприкову ділянку, 39 – 41 °С, 15 – 20 хв, № 12 – 14.

Фармакотерапія проводилась згідно з показаннями.

Апаратна фізіотерапія: взимку – загальне УФО, починаючи з 1/2 біодози з наступним збільшенням експозиції на 1/2 біодози до 3-х біодоз максимум, через день, № 12 – 15.

ЛФК: ранкова гігієнічна гімнастика, лікувальна гімнастика, теренкур.

Рефлексотерапія застосовувалась залежно від перебігу процесу та динаміки симптомів.

Термін реабілітації – 24 дні.

**Кропив'янка.** Дієтотерапія передбачала індивідуальну протиалергічну дієту з обмеженням гострих приправ, яєчного білка, копчених продуктів, консервації, цитрусових, шоколаду. Перед початком лікування проводилось алергологічне обстеження.

Кліматолікування проводилось з великою обережністю.

Бальнеолікування проводилось за методиками, описаними для лікування псоріазу.

Фармакотерапія ґрунтувалась на седативній та гіпосенсибілізуючій терапії.

Апаратна фізіотерапія: електрофорез на комірцеву зону або на попереково-куприкову ділянку 5 % розчину кальцію хлориду, 0,5 % розчину новокаїну, 2 % розчину натрію броміду. Застосовувався також інтраназальний електрофорез вищеназваних препаратів.

Електросон здійснювався згідно з показаннями та методикою, описаними для лікування атопічного дерматиту.

Термін реабілітації – 24 дні.

**Висновок.** Розроблені програми реабілітації для хворих на хронічні дерматози. Базові програми є ідентичними для усіх хвороб і включають дієту, теплолікування, ЛФК, кліматотера-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

пію, бальнеотерапію, апаратну фізіотерапію, нетрадиційні методи та фармакотерапію. Ці базові програми індивідуалізовані для кожного з конкретних хронічних дерматозів.

**Перспективи подальших досліджень** стосуються медичної, психофізіологічної та психогігієнічної реабілітації, корекції функціонального стану і професійної дієздатності дітей та підлітків з хронічними дерматозами, що відкриває нові перспективи в лікуванні цієї патології.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Іщейкін К.Є. Індивідуалізація лікування дітей, хворих на atopічний дерматит, у залежності від клініко-патогенетичних варіантів його перебігу / К.Є. Іщейкін: автореф. дис. канд. мед. наук. – Харків, 2003. – 20 с.

2. Коляденко Е.В. Почему ультрафиолетовые лучи в гиперэритальных дозах не вызывают злокачественного перерождения эпидермиса при псориазе / Е.В. Коляденко // Матеріали II з'їзду Всеукраїнської асоціації фізіотерапевтів та курортологів; науково-практичної конференції із міжнародною участю "Лікувальні фізичні чинники та здоров'я людини" (Одеса, 28-29 травня 2003 р.). – К.: Купріянова, 2003. – С. 348.

3. Комар В.С. Захворювання шкіри / В.С. Комар / В кн.: Медична Реабілітація в санаторно-курортних закладах ЗАТ "Укрпрофоздоровниця" / За ред. Е.О. Колесник – К.: Купріянова, 2005. – С. 196 – 201.

4. Лемко І.С. Обґрунтування бальнеологічного лікування при псоріазі / І.С. Лемко, К.І. Вагерич, М.О. Гайсак // Матеріали III з'їзду фізіотерапевтів, курортологів та медичних реабілітологів (АР, м. Ялта, 30 ве-

ресня – 3 жовтня 2008 р.). – К.: Купріянова, 2008. – С. 184-185.

5. Основи курортології / за ред. М.В. Лободи, Е.О. Колесника. – К.: Купріянова, 2003. – 512 с.

6. Поберская В.А. Современные подходы к санаторно-курортному лечению детей в соответствии с государственной программой "Здоровье нации" / В.А. Поберская // Матеріали II з'їзду Всеукраїнської асоціації фізіотерапевтів та курортологів; науково-практичної конференції із міжнародною участю "Лікувальні фізичні чинники та здоров'я людини" (Одеса, 28 – 29 травня 2003 р.). – К.: "Купріянова", 2003. – С. 385 – 386.

7. Цаплина Г.В. Влияние лечебных факторов санатория "Очаков" на кожные заболевания / Г.В. Цаплина // Матеріали II з'їзду Всеукраїнської асоціації фізіотерапевтів та курортологів; науково-практичної конференції із міжнародною участю "Лікувальні фізичні чинники та здоров'я людини", (Одеса, 28 – 29 травня 2003 р.). – К.: Купріянова, 2003. – С. 244 – 245.

## MEDICAL REHABILITATION OF CHRONIC DERMATOSIS IN CHILDREN AND TEENAGERS

©P.V. Tsven, H.B. Holiachenko, V.S. Kyliivnyk

*Public Enterprise Avanhard Clinical Sanatorium of the Ukrprofozdorovnytsia*

*Joint-Stock Company Ternopil Communal Dermatovenerologic Dispensary*

SUMMARY. Data is presented on peculiarities of medical rehabilitation of children and teenagers with chronic dermatosis (CD). Programs of medical rehabilitation specifically for atopic dermatitis, psoriasis and hives have been worked out. They included exercise therapy, electrophoresis, ultraviolet irradiation, diadynamic therapy, electrosleep, hydrotherapy, ultrasonic therapy, magnetotherapy, phytotherapy, reflexotherapy, pharmacotherapy, thermotherapy, balneotherapy, laser therapy, dietotherapy, homoeopathy, psychotherapy, d'arsonvalization, ultratone therapy, neodiathermy, microwave therapy. For each type of dermatosis certain connections have been developed. Medical rehabilitation showed high medical efficiency. Medical rehabilitation was conducted in sanatorium conditions.

## ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ДІАСТОЛІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІЗ СУПУТНІМ ОСТЕОПОРОЗОМ

©Н.І. Ярема, М.В. Гребеник, О.І. Ярема

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

**РЕЗЮМЕ.** Метою нашої роботи було вивчити вплив тривалого застосування лізиноприлу з індапамідом, а також комплексного застосування цієї комбінації антигіпертензивних препаратів з комбінованим препаратом кальцію з вітаміном D та алендроновією кислотою на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка та супутнім остеопорозом. Обстежено 78 хворих з II стадією ГХ і з 2 і 3 ступенями артеріальної гіпертензії (АГ) з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка. Визначення МЩКТ проводили за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра DXA фірми Lunar (США). Пацієнти 1 групи отримували протягом року лізиноприл 20-40 мг на добу і індапамід 2,5 мг на добу, 2 групи – крім цих препаратів, приймали комбінований препарат кальцію з вітаміном D та алендронову кислоту 70 мг на добу. При тривалому лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу лізиноприлом з індапамідом виявлено сповільнення прогресування остеопорозу у цих пацієнтів. Застосування комбінованого препарату кальцію з вітаміном D та алендроновією кислоти в комплексі з лізиноприлом та індапамідом приводить до підвищення МЩКТ поперекового відділу хребта на 4,7 %, що свідчить про суттєве покращання мінералізації кісток при лікуванні цими препаратами хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім остеопорозом.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпертонічна хвороба, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, остеопороз, лізиноприл, індапамід, комбінований препарат кальцію з вітаміном D, алендроновіа кислота.

**Вступ.** Особливістю сучасної хронічної патології є її комплексність, тобто поєднання різних патологічних станів, особливо з віком. Соціальна та економічна значимість таких захворювань, як гіпертонічна хвороба (ГХ) і остеопороз, які впродовж тривалого часу можуть клінічно нічим не проявлятися, визначаються в основному їх ускладненнями, такими як судинні катастрофи при ГХ і переломи при остеопорозі [2]. Взаємозв'язок між цими захворюваннями практично не встановлений, хоча багато порушень в позаклітинному обміні кальцію, що може визначати мінеральну щільність кісткової тканини у пацієнтів з остеопорозом, спостерігається і при ГХ [6].

При ГХ, особливо з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка, необхідним є постійний прийом антигіпертензивних препаратів для попередження розвитку ускладнень, оскільки діастолічна дисфункція є, як відомо, прогностично несприятливим фактором, що зумовлює прогресування в подальшому серцевої недостатності і підвищення ризику загальної смертності [5]. У хворих на ГХ з діастолічною серцевою недостатністю і супутнім остеопорозом постає проблема впливу тривалого застосування антигіпертензивних препаратів на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ), а також доцільності профілактики і своєчасної адекватної медикаментозної корекції порушень МЩКТ препаратами з антирезорбтивною дією – бісфосфонати – для лікування остеопорозу, хоча варто відмітити, що і в світі, і в Україні не приділяється достатньої уваги профілактиці і лікуванню остеопорозу [3, 4].

**Мета дослідження** – вивчення впливу тривалого застосування комбінації тiazізоподібного діуретика індапаміду з інгібітором АПФ лізиноприлом, а також комплексного застосування цієї комбінації антигіпертензивних засобів з комбінованим препаратом кальцію з вітаміном D та алендроновією кислотою на мінеральну щільність кісткової тканини у хворих на гіпертонічну хворобу з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка та супутнім остеопорозом.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 78 хворих з II стадією ГХ. Із врахуванням рівня АТ хворі розподілились за ступенями АГ (ВООЗ, 1999) таким чином: з 2 ступенем АГ було 27 пацієнтів (43,0 %) і з 3 – 51 (57,0 %) хворий. Серед хворих було 35 чоловіків (44,8 %) і 43 жінки (55,2 %) Обстежені пацієнти склали дві групи: 41 хворий увійшов до 1-ї групи і 37 хворих – до 2-ї групи. Хворі обох груп були подібні за віком:  $50,5 \pm 2,2$  і  $51,8 \pm 2,3$  років (від 42 до 66 років) і тривалістю хвороби  $5,6 \pm 1,5$  та  $6,1 \pm 1,9$  років відповідно. У всіх хворих була діагностована діастолічна дисфункція лівого шлуночка із зменшенням середніх показників максимальної швидкості потоку у фазу раннього наповнення Е, що становили, відповідно,  $(0,53 \pm 0,04)$  м/с у хворих 1-ї групи і  $(0,54 \pm 0,05)$  м/с у хворих 2-ї групи, підвищенням показників максимальної швидкості потоку крові в систолу передсердь А  $(0,72 \pm 0,08)$  м/с у хворих 1-ї групи і  $(0,74 \pm 0,07)$  м/с у хворих 2-ї групи. Співвідношення Е/А склало  $(0,72 \pm 0,19)$  ум. од. у хворих 1-ї групи і  $(0,74 \pm 0,17)$  ум. од. у хворих 2-ї групи. Практично у всіх пацієнтів було виявлено знижену МЩКТ, тобто

остеопенію чи остеопороз. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб того ж віку і статі. Визначення МЩКТ проводили за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра DXA фірми Lunar (США). Аналізували наступні показники: МЩКТ поперекового відділу хребта в г/см<sup>2</sup>, відносні показники T і Z у одиницях стандартних відхилень і у відсотках: T – від рівня здорових молодих людей і Z – стосовно здорових людей своєї вікової групи. Результати вимірювання МЩКТ інтерпретували згідно з рекомендаціями ВООЗ. Визначення кальцію (Ca) в крові і в сечі проводили фотометричним методом, паратиреоїдного гормону (ПТГ) – імуноферментним методом. Добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) проводили за допомогою автоматичної системи холтерівського моніторування АТ “АВР-02” (Сольвейг, Україна). Ехокардіографічне (ЕхоКГ) обстеження для діагностики діастолічної дисфункції лівого шлуночка проводили за стандартною методикою в В-режимі з доплерехокардіографією на апараті “Аloka – 1400” (Японія).

Для лікування пацієнтам 1 групи призначали протягом року лізиноприл (лізиноприл-ратіофарм, Ratiopharm, Німеччина) 20-40 мг на добу в комбінації з індапамідом (індопрес, ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”, Україна) в дозі 2,5 мг на добу. Хворим 2 групи, крім постійної антигіпертензивної терапії лізиноприлом з індапамідом в дозах, вказаних вище, був призначений комбінований препарат кальцію з вітаміном D (кальцемін адванс, Sigmel, США) по 2 таблетки на добу і препарат з антиреорбтивного дією – алендронову кислоту (остемакс, Polpharma, Польща) по 1 таблетці (70 мг алендронату) 1 раз на тиждень. Обстеження проводили до лікування і через 12 місяців.

Статистична обробка результатів виконувалася за допомогою пакета програм “STATISTICA FOR WINDOWS 5.0” (Statsoft, USA) [1]. Розподіл параметричних показників у вибірках перевіряли на відповідність закону нормальності (гаусівський розподіл) за критерієм Шапіро-Вілкса. Оскільки розподіл більшості показників суттєво відрізнявся від нормального (p<0,05), то ці характеристики описували, подаючи медіану, нижній і верхній квантилі. Порівняння параметричних показників між групами виконували з використанням непараметричного критерію Манн-Уїтні, для оцінки динаміки характеристик всередині груп застосовували парний критерій Вілкоксона.

**Результати й обговорення.** У хворих 1-ї та 2-ї груп через 12 місяців лікування відмічено значущий і зіставний між цими групами антигіпертензивний ефект. Так, при лікуванні пацієнтів 1-ї групи САТ знизився на 23 мм рт. ст., що скла-

ло 14,5 % від вихідного рівня САТ (p<0,01), у хворих 2-ї групи – на 24 мм рт. ст., тобто на 15,4 % (p<0,01). При цьому ДАТ також знижувався достовірно в обох групах, відповідно, у 1-ї групі – на 12 мм рт. ст., тобто на 10,9 % від вихідного рівня, і на 13 мм рт. ст. у 2-ї групі, тобто на 11,7 %. Так, загальна антигіпертензивна ефективність лікування у 1-ї групі складала 73,9 %, у 2-ї групі лікування було ефективним – 75,7 % випадків. За даними ДМАТ через 12 місяців терапії в обох групах пацієнтів спостерігалось достовірне зниження середньодобового САТ і ДАТ, показники систолічного і діастолічного АТ в денний і нічний періоди були також достовірно нижчими від вихідних значень.

У 1-ї групі пацієнтів, які протягом року приймали тільки антигіпертензивні препарати (лізиноприл з індапамідом), спостерігалась тенденція до збільшення концентрації кальцію в крові з (2,14 (2,05-2,28)) ммоль/л до (2,20 (2,09-2,30)) ммоль/л і достовірне зниження добової кальціурії – на 9,9 % (p<0,05) (рис. 1). Було виявлено незначне зниження активності лужної фосфатази в крові і тенденцію до зниження рівня ПТГ у крові. Позитивна динаміка показників обміну кальцію виявлена у 2-ї групі пацієнтів, які приймали лізиноприл з індапамідом, а також комбінований препарат кальцію з вітаміном D і алендронову кислоту. Рівень загального кальцію підвищився з (2,12 (2,04-2,20)) ммоль/л до (2,22 (2,12-2,35)) ммоль/л (p<0,05) з одночасним зниженням добової кальціурії на 13,4 % (p<0,05). У цій групі хворих після проведеного лікування найбільш вираженим виявилось зниження ПТГ у крові – на 18,1 % (p<0,05).

У 1-ї групі пацієнтів, які протягом року приймали лізиноприл з індапамідом, показники МЩКТ при первинному обстеженні і через 12 місяців лікування склали, відповідно, (1,060 (0,963-1,141)) г/см<sup>2</sup> і (1,077 (1,009-1,180)) г/см<sup>2</sup> (p>0,05), тобто показник динаміки МЩКТ в процесі лікування у цій групі хворих був (0,017 (-0,009)-(0,032)) г/см<sup>2</sup>, що у відсотках складало, відповідно, (1,60 (-0,22)-(2,84)) % (рис. 2). Це свідчить про позитивну тенденцію в динаміці МЩКТ у цій групі хворих за даними денситометрії. Показники динаміки T і Z у цій групі також свідчили про сповільнення прогресування остеопорозу при тривалому лікуванні лізиноприлом з індапамідом. За даними досліджень інших авторів [7], був виявлений позитивний зв'язок між вживанням ІАПФ та показниками МЩКТ. Відомо що, тіазидні діуретики сповільнюють втрату кісткової тканини, діючи на неї як безпосередньо, так і через ренальний механізм регуляції кальцію [8]. Даних щодо дії тіазидоподібних діуретиків на МЩКТ в експериментальній і клінічній практиці є недостатньо.

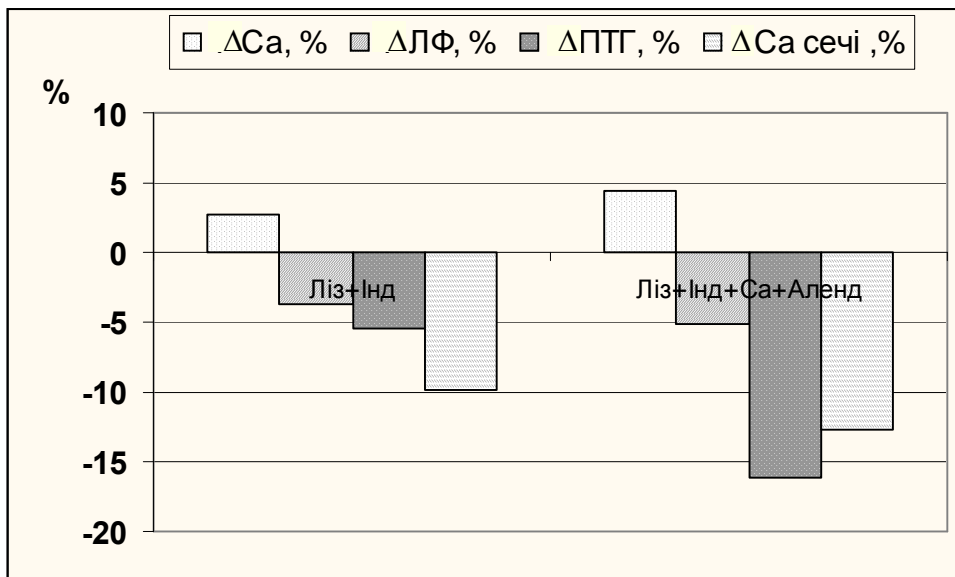


Рис. 1. Динаміка показників обміну кальцію у хворих на гіпертонічну хворобу при комбінованій терапії.

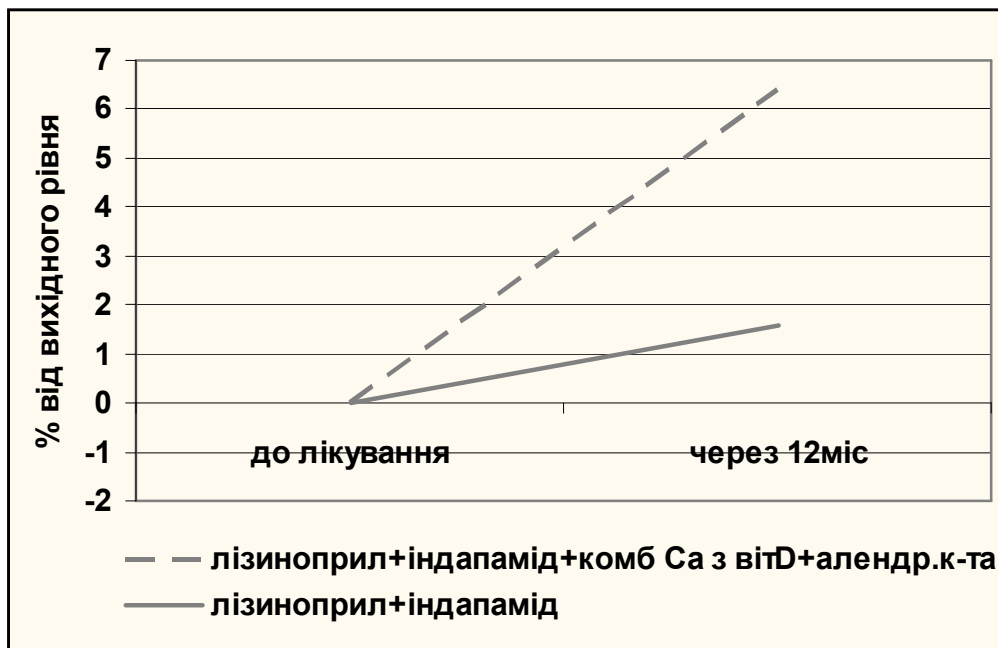


Рис. 2. Динаміка МЩКТ поперекового відділу хребта у хворих на гіпертонічну хворобу з остеопорозом при комбінованій терапії.

У 2-й групі пацієнтів, лікованих лізіноприлом з індапамідом, комбінованим препаратом кальцію з вітаміном D та алендроновією кислотою, показники МЩКТ поперекового відділу хребта після проведеного лікування були достовірно вищими порівняно з вихідними даними, при цьому динаміка МЩКТ була (0,055 (0,07-0,078)) г/см<sup>2</sup>, що у відсотках склало (4,70 (1,80-6,48)) % (рис. 2). Позитивною і достовірною була і динаміка інших показників мінеральної щільності кісток. Цілком очевидно, що саме застосування препарату з антирезорбтивною дією

– алендроновією кислоти (бісфосфонату) – обумовило не тільки стабілізацію процесів втрати кісткової тканини у цих хворих, але й достовірно підвищення показника МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта.

**Висновки.** 1. При тривалому лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім остеопорозом комбінацією лізіноприлу з індапамідом проявляється їх позитивний вплив на мінеральну щільність кісткової тканини, а саме сповільнення прогресування остеопорозу.

2. Включення комбінованого препарату кальцію з вітаміном D та антирезорбтивного препарату – алендронові кислоти – до антигіпертензивної терапії лізиноприлом з індапамідом у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім остеопорозом приводить до підвищення мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта на 4,7 %, що свідчить про суттєве покращання мінералізації кісток у цих пацієнтів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц : пер. с англ. – М: Практика, 1999. – 459 с.
2. Насонов Е. Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы (Обзор) / Е. Л. Насонов // Кардиол. – 2002. – № 3. – С. 80–83.
3. Поворознюк В. В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті в 2 т.) / В. В. Поворознюк. – К., 2004. – Т. 1. – 480 с.
4. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді // Укр. ревматол. журнал. – 2009. – № 3 (37). – С. 1-16.
5. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L. Predictive value of systolic and diastolic function for incident

**Перспективи подальших досліджень.** В подальших дослідженнях буде вивчено вплив інших інгібіторів АПФ, крім лізиноприлу, для того, щоб з'ясувати, чи є стримуючий вплив лізиноприлу на прогресування остеопорозу “класовим” ефектом антигіпертензивних препаратів I ряду – інгібіторів АПФ.

- congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study // J. Am Coll Cardiol 2001; 37: 1042-1048.
6. Calcitropic hormones, platelet calcium and blood pressure in essential hypertension / A. S. Brickman, M. D. Nyby, K. von Hungen [et al.] // Hypertension. – 1999. – № 16. – P. 512–522.
7. De Mello W. C. Intracellular angiotensin II regulates the inward calcium current in cardiac myocytes / W. C. de Mello // Hypertension. – 1998. – Vol. 32, № 6. – P. 976–982.
8. Reid I. R. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial / I. R. Reid, R. W. Ames, B. J. Orr-Walker / Am. J. Med. – 2000. – № 109. – P. 362–70.

## **PARTICULARITIES OF THE THERAPY OF HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DIASTOLIC HEART FAILURE AND CONCOMITANT OSTEOPOROSIS**

©**N.I. Yarema, M.V. Hrebenyk, O.I. Yarema**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**SUMMARY.** The aim of our research was to study the influence of the long-term therapy with lisinopril and indapamid and also of the antihypertensive medicines combination in complex with combined calcium agent with vitamin D and alendron acid on the bone mineral density (BMD) in patients with arterial hypertension (AH) with the left ventricle's diastolic dysfunction and concomitant osteoporosis. 78 patients with the second stage and the second and the third degrees of the AH with the left ventricle's diastolic dysfunction were observed. BMD was defined with the help of Dual Energy X-Ray Absorptiometry - DXA (Lunar, USA). The patients of the first group were treated by lisinopril 20-40 mg per day and indapamid 2,5 mg per day, the patients of the second group – by these medicines and combined calcium agent with the vitamin D and alendron acid 70 mg per day. The regression of the osteoporosis was defined in these patients of the first group during the long-term lisinopril and indapamid treatment. Combined calcium agent with vitamin D and alendron acid in complex with lisinopril and indapamid lead to increasing of the lumbar spine BMD for 4,7 %, which confirms the substantial bones mineralisation improvement in patients with AH and concomitant osteoporosis. **KEY WORDS:** essential arterial hypertension, left ventricle's diastolic dysfunction, osteoporosis, lisinopril, indapamid, combined calcium agent with vitamin D, alendron acid.

## **Короткі повідомлення**

УДК 616.311-008.87-053]-054.6-057.87

### **ВИВЧЕННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПОРОЖНИНИ РОТА В ОСІБ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП І КЛІМАТИЧНИХ УМОВ ПРОЖИВАННЯ**

© **О.В. Авдєєв, Є.Б. Бегош, Видойник О.Я.**

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

**РЕЗЮМЕ.** Зміни асоціацій нормальної мікрофлори порожнини рота можна використовувати як критерій для судження про стан здоров'я, його явні і приховані порушення при розвитку патологічного процесу та адекватності терапії, яка проводиться. Отримана мікрофлора порожнини рота була в більшості резистентною до напівсинтетичного антибіотика оксациліну, частково – до цефоперазону, амікацину, що може бути пов'язано з нераціональною антибіотикотерапією.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** мікробіоценоз порожнини рота, антибіотикорезистентність

**Вступ.** Нормальна мікрофлора порожнини рота являє важливий природний фактор анти-мікробного захисту.

На склад мікрофлори порожнини рота та інших біотонів багато в чому впливає стан імунної, гормональної, нервової і інших систем, вживання деяких лікарських препаратів, гігієна порожнини рота, зміна кліматичних умов, вікові зміни, які порушують стабільність мікрофлори [1, 2].

В змішаних бактеріальних порушеннях ротової порожнини автономні представники (не гемолітичні стрептококи, лактобацили, стафілококи без прикмет патогенності, біфідумбактерії та інші) діють антагоністично-інгібіторно проти транзиторних мікроорганізмів: патогенного стафілокока, сарцин, ряду стрептококів. Мікробний антагонізм і стан слизової оболонки ротової порожнини забезпечує рівновагу мікробної флори даного біотопу [3].

Порушення загальної реактивності організму, бар'єрних функцій слизових оболонок, які настають внаслідок розвитку запального процесу, використання антимікробних препаратів, можуть спричинити різкі зміни складу і властивостей асоціативних взаємодій адаптованої до мікроорганізму мікрофлори. [4, 5].

При патологічних процесах, особливо гострозапального характеру, відбувається зниження резистентності тканин, настає їх функціональна неповноцінність, знижується антибактеріальний захист, імунологічна реактивність локального і запального характеру.

**Мета дослідження** – вивчення мікробіоценозу порожнини рота для з'ясування ступеня розповсюженості антибіотикорезистентних форм мікроорганізмів в осіб різних вікових груп і кліматичних умов проживання у студентів-іноземців ТДМУ.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 20 студентів-іноземців. віком від 17 до 42

років, з них 20 % з Іраку, 10 % із Сирії, 50 % із Нігерії, 10 % із Гани, 10 % з Уганди.

Збір матеріалу проводили з оральної та вестибулярної сторони зубоясенної борозенки 16, 26, 36, 46 зубів за допомогою смужок фільтрувального паперу, які потім занурювали у стерильні пробірки з 0,2 мл фізіологічного розчину. Проводили посів на живильні середовища: КА, ЖСА, Ендо та інкубували 24-48 год у термостаті при температурі 37 °С. Після цього визначили кількісний та якісний склад мікрофлори: підраховували кількість колоній, після фарбування за Грамом, диференціювали бактерії (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Bacillus*, *Candida*) [6].

Отримані різні види бактерій засівали на скошений агар із розміщеними паперовими дисками, просоченими антибіотиком. Визначили резистентність до антибіотиків, вимірюючи зони затримки росту бактерій.

**Результати й обговорення.** Найчастіше висівали *Streptococcus* spp. (60 %), частота виділення *Staphylococcus* spp. – 26,6 %, *Candida* spp. зустрічалися у 13,3 % випадків.

Вивчено чутливість виділених штамів до антибактеріальних препаратів (офлоксацин, гентаміцин, ампіцилін, оксацилін, амікацин, цефоперазон) (табл. 1).

Як впливає із таблиці 1, *Streptococcus* spp. були найбільш чутливі до офлоксацину, не чутливі до оксациліну; *Staphylococcus* spp. були чутливі до офлоксацину, гентаміцину, амікацину, не чутливі до оксациліну.

Найбільша група бактерій, що постійно мешкає в порожнині рота, була представлена коками – 85 – 90 % від всіх отриманих видів бактерій. Вони володіють значною біохімічною активністю, розкладають вуглеводи, розщеплюють білки з утворенням сірководню (причина галітозу).

Володіючи значною ферментативною активністю, отримані стрептококи *S. mutans*, *S. mitis*,



Таблиця 1. Антибіотикочутливість стрепто- та стафілококів мікробіоценозу порожнини рота, %

Назва мікро-організму	Чутливість	Цефоперазон	Офлоксацин	Ампіцилін	Амікацин	Гентаміцин	Оксацилін
Streptococcus	Чутливі	63,6	90,9	63,6	54,5	81,8	0
	Помірно чутливі	9,1	0	27,2	18,1	9,1	9,1
	Не чутливі	27,2	9,1	9,1	27,2	9,1	81,8
Staphylococcus	Чутливі	36,3	63,6	27,2	54,5	63,6	9,1
	Помірно чутливі	27,2	0	18,2	9,1	0	0
	Не чутливі	18,2	18,2	36,3	18,2	18,2	72,7

*S. sanguis* зброджують вуглеводи за типом молочнокислого бродіння з утворенням значної кількості молочної і деяких інших органічних кислот. Вони пригнічують зростання деяких гнильних мікроорганізмів, що потрапляють в порожнину рота із зовнішнього середовища. У порожнині рота здорових людей були присутні також стафілококи – *St. epidermidis*, *St. aureus*. Подібно до стрептококів вони продукують молочну кислоту, яка затримує зростання патогенних стафілококів, кишкової, черевнотифозної і дизентерійної паличок.

У порожнині рота *Candida spp.* зустрічалася у 13,3 % (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. crusei*) випадків. Вони мають вигляд овальних або подовженої форми клітин розміром 7-10 мкм. Патогенні властивості були виражені у *C. albicans*, виділених у студента 42 років із наявністю зубного протеза.

Залежно від вікових змін відбуваються зміни мікрофлори порожнини рота. Таким чином, в обстежених студентів віком від 17 років до 42 років були дефекти зубних рядів, особливо в старших віком 42 роки, 20 % від загальної кількості. І відмічається зміщення втрачених зубів зубними протезами, що супроводжується введенням у

порожнину рота чужорідного тіла, що може призвести до різних ускладнень. Це сприяє посиленому розмноженню дріжджів роду *Candida*, що відіграють важливу роль в етіології протезних стоматитів [4].

**Висновки.** Мікрофлора ротової порожнини змінює свою екологію, реагуючи на різнобічні порушення гомеостазу. Зміни асоціацій нормальної мікрофлори порожнини рота можна використовувати як критерій для судження про стан здоров'я, його явні і приховані порушення при розвитку патологічного процесу та адекватності терапії, яка проводиться. Отримана мікрофлора порожнини рота була в більшості резистентною до напівсинтетичного антибіотика оксациліну, частково – до цефоперазону, амікацину, що може бути пов'язано з нераціональною антибіотикотерапією.

**Перспективи подальших досліджень.** Наступним етапом нашої роботи буде вивчення мікробіоценозу порожнини рота українських студентів та чутливості його представників до антибіотиків для безпосереднього порівняння раціональності антибіотикотерапії в Україні та за її межами, а також з'ясування шляхів передачі антибіотикорезистентних форм мікроорганізмів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Боровский Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. – Н. Новгород: Издательство НГМА, 2001. – С. 226-237.
2. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – Київ: Здоров'я, 2000. – 462 с.
3. Косенко К.Н. Микробные ассоциации пародонтального кармана у больных генерализованным пародонтитом / К.Н. Косенко, Ю.Г. Чумакова, Э.А. Горюденко, С.П. Басова // Вісник стоматології. – 2000. – № 3. – С. 10-13.

4. Ушаков Р.В. Микрофлора полости рта и ее значение в развитии стоматологических заболеваний / Р.В. Ушаков, В.Н. Царев // Стоматология для всех. – 1998. – № 3. – С. 22-24.
5. Ярынич-Бучинская Н.П. Роль микробного фактора в развитии пародонтита / Н.П. Ярынич-Бучинская, И.П. Кайдашев, П.Н. Скрипников и др. // Стоматолог. – 2007. – № 10 (113). – С. 4-5.
6. Определитель бактерий Берджи / Под ред. Дж. Хоулта, П. Смита, Дж. Стейнли, С. Уильямса. – М.: Мир, 1997. – 798 с.

## STUDY OF MICROBIOCENOSIS OF THE MOUTH CAVITY BY THE PERSON OF DIFFERENT AGE GROUPS AND CLIMATIC CONDITIONS OF RESIDING

©O.V. Avdyeyev, Zh.B. Begosh, O.Ya. Vydoynuk

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbchevsky

RESUME. Changes of association of the normal microflora of the mouth cavity can be used as the criterion for determination of the health state, its distinct and hidden disturbances by development of the pathological process and sufficiency of the undergone therapy. Received microflora of the mouth cavity was mostly resistant to half-synthetic antibiotic of Oksacylin, partly – Cefoperazone, Amikacin, what can be the result of irrational antibiotic treatment.

KEY WORDS: microbiocenosis of the mouth cavity, antibiotic resistance.

## **МІСЦЕ ВТОРИННОЇ ЕКЗОКРИННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ З ПАТОЛОГІЄЮ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ**

**©Н.В. Банадига, О.М. Дутчак, І.О. Рогальський**

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

**РЕЗЮМЕ.** Вивчено вторинне залучення підшлункової залози до патологічного процесу при хронічній патології органів травлення. Відстежена інформативність лабораторних, інструментальних методів дослідження функціонального стану підшлункової залози. Виявлена патологічна (низхідна) крива прозеринового тесту змушує продовжити пошук з метою своєчасної діагностики латентного панкреатиту.  
**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** діти, підшлункова залоза, амілаза.

**Вступ.** Аналіз медичної літератури останнього десятиліття доводить, що лише окремі колективи авторів торкаються проблеми оцінки стану підшлункової залози (ПЗ) у дітей на тлі хронічних захворювань травної системи, окремих інфекційних та алергічних хвороб. Попри те, залишаються невирішеними питання класифікації уражень ПЗ, методології верифікації клінічного діагнозу, лікування та реабілітації хворих. Особливі дискусії викликають функціональні порушення ПЗ, які нерідко означають як диспанкреатизм або панкреатопатію [1, 2, 3, 5]. Останній перегляд Римських критеріїв 2006 щодо функціональних порушень органів травлення торкнувся практично усіх відділів, за винятком ПЗ. Чи має місце диспанкреатизм і яка правомірність такого поняття? Шукаючи відповіді на ці запитання, вкотре повертаємось до особливостей становлення зовнішньосекреторної функції ПЗ у дітей. Насамперед, це залоза, яка найпізніше в постнатальному періоді розпочинає продукувати власний секрет і брати участь у процесах травлення.

Становлення функції ПЗ розпочинається із моменту розширення харчового раціону (страви прикорму), які виступають стимуляторами секреції залоз травного каналу. Однак негативна динаміка тривалості грудного вигодовування, яка асоціюється не лише із раннім штучним годуванням, але й із нераціональним, незбалансованим, які призводять до передчасної стимуляції секреції травних секретів, в т. ч. ПЗ. За таких обставин формується фон для можливої дестабілізації функціонального стану ПЗ, яка може проявитись за різних обставин. Клінічний досвід та результати досліджень групи авторів [1, 3, 5] вирізняють вторинне втягнення ПЗ у патологічний процес у дітей із хворобами органів травлення. Однак реальні труднощі диференціювання функціональних розладів та органічних змін (відсутність класифікації, обмежений спектр лабораторних досліджень тощо) призводять до упущень та подальшого непрогнозованого перебігу уражень ПЗ.

**Мета дослідження** – дослідити стан зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у дітей із патологією органів травлення.

**Матеріал і методи дослідження.** В умовах педіатричних відділень Тернопільської міської дитячої комунальної лікарні та лікувально-діагностичного центру Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського обстежено 65 дітей віком від 3 до 18 років. Усім пацієнтам відповідно до положень протоколу проведено комплексне обстеження для верифікації клінічного діагнозу. Клінічний огляд хворого передбачав деталізацію скарг, анамнезу стосовно уражень ПЗ, а також визначення болючості специфічних точок та симптомів Кача, Мейо-Робсона, Дежердена, Шоффарі). З метою первинної оцінки стану ПЗ визначали рівень амілази в крові та сечі [4]. Критерієм втягнення в патологічний процес ПЗ слугували такі УЗД-ознаки: зміна розмірів та ехогенності паренхіми.

В ході дослідження пацієнтам, у котрих було діагностовано клінічні чи лабораторно-інструментальні ознаки ураження ПЗ, проводилось спеціальне тестування з прозерином [3] для визначення стану зовнішньосекреторної функції залози. Водночас, функціональні можливості ПЗ оцінювали за результатами визначення у крові рівня еластази [3].

Отримані результати опрацьовані статистично із використанням пакета програм "Statistica" (1995).

**Результати й обговорення.** В групу обстежених увійшли діти із хронічним гастродуоденітом, холецистохолангітом, дискінезією жовчних шляхів. В ході комплексного обстеження вдалось з'ясувати, що на момент прийняття у стаціонар переважали прояви больового синдрому (94,6 % випадків) з локалізацією, яка відповідала проекції основної патології. Зокрема, частіше біль турбував в епігастрії (45,5 %) та з іррадіацією в праве (67,1 %) або ліве (31,3 %) підребер'я. З меншою частотою турбували симптоми диспепсичного синдрому, серед яких домінували: нудота (29,8 %) і явища метеоризму (20,9 %). Середня

тривалість патології органів травлення у групі спостереження була від 3 до 6,5 років.

Цілеспрямоване обстеження та уточнення характеру больових відчуттів передбачало перевірку симптомів, характерних для ураження ПЗ. Встановлено, що у 25,3 % пацієнтів жодний з них не був позитивним; в решти з більшою частотою визначався позитивний симптом Мейо-Робсона (54,2 %) і Кача (68, 7 %, що відповідає ймовірному ураженню головки ПЗ. Проекція болю на тіло (точка Дежердена – 22,9 % випадків) чи хвіст (Шоффара – 25,0 % випадків) зустрічалась в невеликої кількості дітей. Наступним етапом було зіставлення даних УЗД параметрів ПЗ та лабораторної характеристики функціональної активності залози. Зважаючи на те, що в окремих дітей не було виявлено ані клінічних, а в наступному і параклінічних ознак порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ були вирізнені такі групи: I (n= 48) – пацієнти із клінічними маркерами ураження ПЗ, II (n= 17) – без супутньої патології ПЗ. За віком та статтю групи були порівняними.

Серед хворих I групи встановлено підвищення рівня амілази крові, що сягав  $37,69 \pm 4,25$  г/(год.л). Однак, зважаючи на нестабільність активності загальної амілази, водночас визначали рівень діастази сечі, яка лише у 26 дітей (54,2 %) була підвищеною і сягала  $2,43 \pm 16,06$  г/(год.л). Вміст амілази у крові пацієнтів II групи залишався в межах фізіологічного ( $21,44 \pm 1,10$  г/(год.л),  $P > 0,05$ ).

Інформативність УЗД виявилась достатньо низькою, оскільки у I групі лише у 22,9 % спостережень виявлені збільшені розміри окремих відділів ПЗ (головки – 45,4 %, тіла – 27,3 %, хвоста – 81,8 %) та у 5 хворих (10,4 %) змінена ехогенність паренхіми. При цьому у дітей II групи УЗ-характеристика ПЗ відповідала поняттю норми за

вищезгаданими параметрами. Така розбіжність між частотою позитивних спеціальних симптомів та діагностованих при УЗД змін ПЗ дає можливість зробити припущення про низьку їх діагностичну цінність.

За таких обставин виникає реальна потреба визначити стан зовнішньосекреторної функції ПЗ. Зокрема, за результатами прозеринового тесту лише в невеликій кількості хворих I групи діагностовано фізіологічну (11,4 %) та функціональних порушень (11,4 %) криву, тоді як в решти спостерігались патологічні типи амілазних кривих. Висока частота діагностованих порушень зовнішньосекреторної функції ПЗ свідчить про зменшення кількості функціональних клітин залози. Порушення функціонального стану секреторної функції у пацієнтів I групи підтверджувалося також достовірно високим вмістом сироваткової еластази ( $136,75 \pm 11,07$  Од/мл).

**Висновки.** 1. У дітей із хронічною патологією гастроудоденальної та гепатобіліарної зони з високою частотою діагностуються порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ на донозологічному етапі.

2. З метою ранньої діагностики недостатності зовнішньосекреторної функції ПЗ дітям із патологією травної системи необхідно визначити рівень еластази крові у поєднанні із проведенням провокаційного тесту.

**Перспективи подальших досліджень.** Виявлені зміни зовнішньосекреторної функції у дітей з патологією органів травлення на донозологічному етапі вирізняють нагальну потребу поглибленого дослідження функціонального стану екзокринної функції у пацієнтів з метою цілеспрямованої профілактики серйозних уражень підшлункової залози.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Банадига Н.В., Дутчак О.М., Проблема уражень підшлункової залози у дітей // ПАГ. – 2007. – № 4. – С. 96.

2. Банадига Н.В., Дутчак О.М. Діагностика та корекція порушень зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у дітей // Современная педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 82-84.

3. Белоусов Ю.В. Гастроентерология детского вѳку. – К.: СПД Коляда О.П., 2007. – С. 237 – 260.

4. Денисов М.Ю. Практическая гастроентерология для педиатра. – М.: Издатель Мокеев, 2000. – 348 с.

5. Коровина Н.А. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – Т.2, № 5. – С. 12-16.

## PLACE OF SECONDARY EXOCRINE INSUFFICIENCY OF PANCREAS IN CHILDREN WITH PATHOLOGY OF DIGESTIVE ORGANS

©N.V. Banadyha, O.M. Dutchak, I.O. Rohalsky

*Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky*

SUMMARY. Secondary involving of pancreas into the pathological process at chronic digestive organs pathology is researched in this work. Peculiarities of laboratory and instrumental methods of research of functional state of pancreas were studied. High level curve of prozeryn test, determined in the research forces to continue the investigation aiming to diagnose latent pancreatitis in time.

KEY WORDS: children, pancreas, amylase.

## ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ВАГІТНИХ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

©Куценко А.В.

*Тернопільський обласний перинатальний центр “Мати і дитина”*

**РЕЗЮМЕ.** Проведено визначення рівня інтерлейкінів 1, 6, 10 та фактора некрозу пухлин  $\alpha$  у сироватці крові у вагітних із метаболічним синдромом та здорових. Доведено, що цитокіновий профіль у представниць обох груп відрізняється. У вагітних із метаболічним синдромом рівень прозапальних цитокінів високий, а протизапальних – низький.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** вагітність, метаболічний синдром, цитокіни.

**Вступ.** Протягом останніх років з боку спеціалістів різних медичних галузей – кардіологів, ендокринологів, генетиків, ревматологів, акушерів-гінекологів, педіатрів – спостерігається підвищення інтересу до проблеми метаболічного синдрому. Свідченням цього є щорічне зростання кількості друкованих праць, присвячених вивченню метаболічного синдрому. Метаболічний синдром – це не штучне поєднання окремих симптомів, а закономірний прояв єдиного ланцюга складних біохімічних порушень на різних морфофункціональних рівнях організму, спричинених абдомінальним ожирінням [2, 4, 9]. Серед жінок репродуктивного віку поширеність цього симптомокомплексу становить 6-35 % [2, 4]. Будучи комбінацією факторів ризику розвитку не лише цукрового діабету та серцево-судинної патології, а й ряду інших захворювань, метаболічний синдром наносить значну шкоду здоров'ю населення.

Так, у вагітних метаболічний синдром обмежує адаптаційні можливості материнського організму, провокує розвиток і погіршує перебіг багатьох акушерських ускладнень [4, 10]. Однією з його патогенетичних ланок вважається низькорівнева (латентна) системна запальна реакція [2, 4, 9]. Результати сучасних досліджень переконують, що в основі розвитку невиношування вагітності, плацентарної дисфункції, пізніх гестозів, аномалій скоротливої діяльності матки також лежить цитокіновий дисбаланс [1, 3, 5–8]. Однак у літературі недостатньо інформації про особливості змін у системі цитокінів під час вагітності, яка перебігає на тлі метаболічного синдрому.

**Мета дослідження** – визначити особливості цитокінового профілю у вагітних із метаболічним синдромом.

**Матеріал і методи дослідження.** Основну групу склали 15 вагітних із метаболічним синдромом, які перебували на стаціонарному лікуванні в Тернопільському обласному перинатальному центрі “Мати і дитина” в терміні вагітності 24-36 тижнів. Метаболічний синдром у них був діагностований до 12 тижнів гестації на основі

критеріїв Міжнародної федерації діабету (2005). Ознаки гострих інфекційних захворювань слугували критерієм виключення з дослідження. Контрольну групу склали 10 жінок із фізіологічним перебігом вагітності, нормальною масою тіла та без супутньої екстрагенітальної патології, які знаходилися на диспансерному обліку в жіночій консультації № 1 Тернопільської міської комунальної лікарні № 2.

Вміст фактора некрозу пухлин  $\alpha$ , інтерлейкінів 1, 6 і 10 у взятій натще сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного стріпового аналізатора Stat Fax 303 (Awareness Technology Inc., США) та тест-систем (ТОВ Укрмедсервіс, Україна; ТОВ Укрмед-Дон, Україна).

Статистичний аналіз зібраних даних проводили з використанням пакета прикладних програм STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США). Закон розподілу показників у вибірках не визначали. Дані подавали в вигляді Me (25 %; 75 %), де Me – медіана, 25 % і 75 % – нижня й верхня квартилі, та зазначали кількість спостережень (n). Для зіставлення двох незалежних сукупностей користувалися U-критерієм Манна-Уїтні. Пороговим рівнем статистичної значимості вважали 0,05.

**Результати й обговорення.** Між представницями обох груп не було достовірних відмінностей у віці, місці проживання, зайнятості, паритеті. Однак дані акушерського анамнезу вказували на вдвічі вищу частоту самовільних викиднів у жінок із метаболічним синдромом. Окрім цього, поточна вагітність в 4 представниць основної групи ускладнилася загрозою передчасних пологів, у 7 – плацентарною дисфункцією, в 2 – багатоводдям, у 1 – маловоддям. Гестаційну гіпертензію на фоні метаболічного синдрому діагностовано в 1 вагітної, прееклампсію легкого ступеня – у 9, середнього – в 2, що можна пов'язати із активацією прозапальної ланки запалення.

Результати досліджень цитокінового профілю у обстежених вагітних обох груп представлені в таблиці 1. Більшість показників у обох групах суттєво відрізнялися. Зокрема, рівень ІЛ-

Таблиця 1. Цитокиновий профіль обстежених вагітних

Показник	Основна група, n=15	Контрольна група, n=10	Значення p
ФНП $\alpha$ , пг/мл	34,14 (33,00; 37,92)	29,98 (28,65; 34,98)	0,040
ІЛ-1, пг/мл	277,17 (239,94; 307,07)	227,76 (188,81; 277,02)	0,052
ІЛ-6, пг/мл	51,27 (47,48; 57,64)	44,48 (39,99; 49,02)	0,030
ІЛ-10, пг/мл	21,14 (19,06; 22,74)	25,74 (22,86; 26,76)	0,001

10 у вагітних із метаболічним синдромом був достовірно нижчим, а прозапальних цитокинів ФНП $\alpha$  і ІЛ-6 – вищим, ніж у контрольній групі. Між рівнями ІЛ-1 достовірної відмінності не виявлено. Однак вирахований рівень статистичної значимості (p) для цього показника був близьким до порогового.

Отримані нами показники цитокинового профілю у вагітних з метаболічним синдромом зіставні з результатами досліджень інших науковців. Сьогодні відомо, що прозапальні цитокини у великій кількості синтезуються білою жировою тканиною, чим пояснюється їх високий рівень у осіб із метаболічним синдромом [2, 9]. При фізіологічному перебігу вагітності початковий період після запліднення характеризується тимчасовою запальною реакцією з підвищенням експресії Th1-цитокінів [5, 6]. Ймовірно, це необхідно для успішного прикріплення та імплантації бластоцисти. Надалі ж їх рівень знижується. Слід відмітити, що підвищення вмісту прозапальних цитокинів при прогресуючій вагітності в подальшому може викликати передчасне відшарування плаценти внаслідок попереднього порушення інвазії трофобласта, спричинити в ній тромбози та ішемічні некрози. Високий рівень Th1-цитокінів, пов'язаний із дисбалансом протективних та фетотоксичних факторів, пригнічує нормальний розвиток плодовоплацентарної одиниці незалежно від ініціюючого чинника [8]. Прозапальні цитокини здатні викликати генера-

лізовану ендотеліальну дисфункцію, яка є важливою патогенетичною ланкою пізніх гестозів [1, 4, 6]. Активация їх синтезу спричиняє розвиток як термінових, так і передчасних пологів [5]. Протизапальні цитокини сприяють розвитку й інвазії трофобласта, посилюють утворення хоріонічного гонадотропіну та прогестерону [5, 7]. Зниження рівня Th2-цитокінів асоціюється з невиношуванням вагітності, синдромом затримки розвитку та антенатальною загибеллю плода, пізніми гестозами [3, 5, 6]. Таким чином, отримані нами дані не перечать результатам інших досліджень про роль цитокинів у організмі людини та вимагають розроблення особливого підходу до корекції прозапальної ланки у вагітних із метаболічним синдромом.

**Висновки.** Результати проведеного дослідження вказують на генералізовану активацію імунної відповіді в організмі вагітних із метаболічним синдромом. Одночасно у цих жінок достовірно частіше реєстрували ускладнення перебігу вагітності та пологів. Ймовірно, що саме порушення співвідношень між Th1- і Th2-компонентами системи цитокинів сприяє виникненню та прогресуванню акушерських ускладнень у цих жінок.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільно, спираючись на отримані результати дослідження, розробити та впровадити в лікарську практику метод корекції цитокинового дисбалансу у вагітних із метаболічним синдромом, що дасть змогу знизити частоту розвитку й важкість перебігу акушерських ускладнень.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. – Москва: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.
2. Метаболический синдром у женщин. / Н.А. Беляков, Н.В. Глухов, Г.Б. Сеидова, С.Ю. Чубриева – Санкт-Петербург: СПбМАПО, 2005. – 440 с.
3. Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность: тромбофилические и клинико-иммунологические факторы. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 144 с.
4. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. / А.Д. Макацария, Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, В.О. Бицадзе – Москва: Медицинское информационное агентство, 2006. – 480 с.
5. Павлов О.В., Сельков С.А. Иммунология репродукции: старые догмы и новые представления // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. LIII, Вып. 1. – С. 89-97.
6. Преэклампсия / Под ред. Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 576 с.
7. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. – Москва: МИА, 2010. – 536 с.
8. Оценка цитокинового профиля при физиологической и патологически протекающей беременности / Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева, И.И. Ремизова, и др. // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 3-8.
9. Oxidative stress, inflammation and angiogenesis in the metabolic syndrome. / Ed. by R. Soares, C. Costa. – New York: Springer, 2009. – 214 p.
10. Ray J.G. Metabolic syndrome and higher risk of maternal placental syndromes and cardiovascular disease. // Drug Development Research. – 2006. – Vol. 67, №7. – P. 607-611.

## CYTOKINE PROFILE IN PREGNANT WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME

©A.V. Kutsenko

*Ternopil regional perinatal center "Mother and child"*

**SUMMARY.** Levels of interleukins 1, 6, 10 and tumor necrotic factor  $\alpha$  in serum of pregnant women with metabolic syndrome and healthy pregnant women were studied. Proved that the cytokine profile in both groups has been different. Proinflammatory cytokine level in pregnant women with metabolic syndrome was high and antiinflammatory cytokine level was low.

**KEY WORDS:** pregnancy, metabolic syndrome, cytokines.

УДК 616-071.1+616-073.7+616.34-002+616.366-002

## КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЕНДОСКОПІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВКУ ХВОРОБУ ДВАНДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ БЕЗКАМ'ЯНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

©І.Я. Макоїда

*Івано-Франківський національний медичний університет*

**РЕЗЮМЕ.** З допомогою клініко-лабораторних та інструментальних методів обстежено 120 хворих з патологією гепатодуоденальної зони. Показана характеристика клінічних змін і ендоскопічна картина стану слизової оболонки гастродуоденальної зони при втягненні в патологічний процес жовчного міхура при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** виразкова хвороба, дванадцятипала кишка, хронічний холецистит.

**Вступ.** Протягом останніх десятиріч відмічається тенденція до росту поширеності захворювань органів травлення, які часто призводять до тимчасової непрацездатності осіб молодого віку [2, 5]. За даними численних досліджень, лідируюче місце належить виразковій хворобі дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК), розповсюдженість якої становить 6-25 % [2].

Існує складний зв'язок між гастродуоденальною зоною (ГДЗ) та жовчним міхуром (ЖМ), що забезпечується спільним ембріональним розвитком та подальшим формуванням спорідненості нейрогуморальної регуляції, в якому одну з центральних ланок займає дванадцятипала кишка (ДПК). При виникненні виразкових дефектів слизової оболонки (СО) ДПК можливі дискінетичні порушення, що призводять до функціональних та органічних змін ЖМ. У свою чергу, ушкодження ЖМ може змінювати опірність слизового бар'єра ГДЗ і тим самим ускладнювати перебіг патології ДПК [4].

Втягнення ЖМ у запальний процес здатне змінити класичний перебіг ВХДПК, ускладнити діагностику і призвести до вибору неправильної тактики лікування [1, 3].

Тому виявлення клінічних ознак поєднаної патології ДПК та ЖМ, а також вивчення специфіки ендоскопічних змін дозволить вдосконалити діагностику та лікування даної категорії хворих.

**Мета дослідження** – виявлення клінічних ознак та ендоскопічних змін СО ГДЗ у хворих

на ВХ ДПК в поєднанні з хронічним безкам'яним холециститом (ХБХ).

**Матеріал і методи дослідження.** Під спостереженням знаходилось 120 хворих, віком від 16 до 74 років, 77 чоловіків та 43 жінки. Діагностику проводили на основі комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження.

З метою виявлення ураження СО шлунка та ДПК пацієнтам проводилась езофагогастродуоденоскопія апаратом "Olimpus". Критеріями виразкового процесу вважали наявність дефекту СО ДПК, його розміри і глибину, а також запальні зміни СО шлунка та ДПК, її ранимисть і кровоточивість, наявність дуоденогастрального та гастроезофагального рефлюксу. Для верифікації запального процесу жовчного міхура використовували ультразвукове дослідження органів черевної порожнини на апараті "ALOKA" за загальноприйнятною методикою.

Залежно від виявленої патології пацієнти були поділені на три групи. Перша група – 30 хворих на ВХДПК; друга група – 30 хворих на ХБХ; третя група – 60 хворих на ВХДПК в поєднанні з ХБХ.

**Результати й обговорення.** При аналізі клінічної картини в обстежених пацієнтів характерними були три синдроми: больовий, диспептичний та астено-вегетативний.

Особливостями больового синдрому була специфіка його локалізації. Для пацієнтів з

ВХДПК переважаючою була пілородуоденальна (83,3 %) та епігастральна локалізація (66,7 %). Болі при ХБХ у 100 % випадків локалізувалися в правому підребер'ї і тільки в 1 % – ще і в пілородуоденальній зоні.

При поєднанні ВХДПК з ХБХ переважали болі в пілородуоденальній (96,7 %), дещо рідше в епігастральній ділянці (88,3 %), при цьому різко зросла частота больового синдрому у правому підребер'ї (81,7 %).

Серед клінічних проявів диспептичного синдрому у хворих на ВХДПК частіше зустрічалась печія (83,3 %) та відрижка кислим (63,3 %). Для ураження ЖМ характерними були гіркий присмак у роті (76,7 %), нудота (66,7 %) та відрижка гіркотою (63,3 %), а у 46,7 % – блювота жовцю. При наявності поєднаної патології гепатодуоденальної зони у 90 % зустрічалась печія, при цьому зростала частота появи нудоти (73,3 %) та гіркоти в роті (66,7 %). Зміну апетиту відмічали 73,3 % хворих на ВХ ДПК, 70 % хворих на ХБХ та 68,3 % пацієнтів з ВХ ДПК в поєднанні з ХБХ.

При ВХ ДПК характерним був констипаційний синдром (73,3 %), при ХБХ – проноси (70 %), а при ВХ ДПК в поєднанні з ХБХ теж частіше зустрічався діарейний синдром (61,7 %).

Астено-невротичний синдром найчастіше спостерігався у хворих на ХБХ (73,3 % випадків), його частота зростала і при ВХ ДПК в поєднанні з ХБХ (63,3 %).

Ендоскопічне обстеження проведено 120 хворим. Виразковий дефект цибулини ДПК виявлено у 90 хворих (75 %). У всіх пацієнтів першої групи (100 %) був верифікований виразковий дефект, розміри якого коливались в межах 2 – 11 мм. Глибина ураження становила 1 – 2 мм (86,7 %) і у 13,3 % – більше 2 мм. Подвійні виразкові дефекти зустрічались у 8 (26,7 %) хворих. У 6 (20 %) хворих одночасно з активною виразкою спостерігались рубцеві деформації цибулини ДПК. У всіх пацієнтів даної групи виявлено запалення СО ДПК за типом бульбіту та запальний процес СО шлунка. Причому, у 93,3 % випадків виявлено запалення СО антрального відділу, а у 30 % – тіла шлунка. Ерозії СО шлунка знайдено у 16,7 % пацієнтів. У 23,3 % пацієнтів

даної групи спостерігався дуоденогастральний рефлюкс.

При обстеженні пацієнтів другої групи виявлений гастродуоденальний рефлюкс у 10 % та зміни СО пілоричного відділу шлунка (6,7 %), що характеризувались помірними запальними явищами без ерозивних змін.

У третій групі виразковий дефект виявлений у 100 % пацієнтів, причому поодинокі виразки зустрічались у 65 % а парні – у 35 % випадків. Глибина ураження дещо відрізнялась від першої групи – у 25 % становила більше 2 мм. Поствиразкові деформації були виявлені у 38,3 % пацієнтів. Специфічним для пацієнтів третьої групи був виражений дуоденіт низхідного відділу дванадцятипалої кишки за типом “манної крупи” у 81,7 % випадків та стоншеність складок і просвічування судинного малюнка слизової у 23,3 %.

Зміни СО шлунка характеризувались більш вираженими запальними явищами, у 63,3 % хворих виявлено пангастрит і у 36,7 % гастрит тіла шлунка. Ерозії виявлено у 35 % випадків захворювання.

У пацієнтів третьої групи спостерігали дуоденогастральний (38,3 %) та гастроезофагальний (15 %) рефлюкси.

**Висновки.** 1. Поєднання ВХ ДПК з ХБХ обумовлює зміну характеру і локалізації больового синдрому: окрім гастродуоденальної зони – появу його у правому підребер'ї (81,7 %) та появу нудоти та гіркоти в роті.

2. У хворих на ВХ ДПК при втягненні в патологічний процес жовчного міхура ендоскопічні зміни характеризуються збільшенням величини та глибини (25 % > 2мм) виразкового дефекту, вираженим дуоденітом низхідного відділу за типом “манної крупи” (81,7 %), а також збільшенням частоти виникнення ерозій шлунка (35 %) та поширеності запального процесу – пангастрит (63,3 %).

**Перспективами подальших досліджень** є вивчення у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки в поєднанні з хронічним безкам'яним холециститом динаміки прозапальних і протизапальних цитокінів, продуктів ПОЛ та компонентів АОЗ під впливом різних схем лікування з метою підбору адекватної терапії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Дегтярева И.И. Клиническая гастроэнтерология. – М.: Медицинское информационное издательство, 2004. – 850 с.
2. Нейко Е.М., Скробач Н.В. Хронічний холецистит // Архів клінічної медицини. – 2003. – № 1(2). – С. 14.
3. Свинцицкий А.С., Соловьева Г.А. Патогенез язвенной болезни в свете современных представлений // Сучасна гастроентерологія. – 2000. – № 1. – С. 26-28.

4. Клинико-инструментальная диагностика болезней органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. / Л.К. Соколов, О.Н. Минушкин, В.М. Саврасов, С.К. Терновой – М.: Медицина, 1987. – 280 с.

5. Філіппов Ю.О., Скирда І.Ю. Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення та гастроентерологічна служба в Україні: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення // Міжвідомчий збірник “Гастроентерологія”. – Дніпропетровськ, 2005. – Вип. 36. – С. 9-17.

## **CLINICAL FEATURES AND ENDOSCOPIC CHARACTERISTICS OF MUCOUS MEMBRANE OF GASTRO-DUODENAL ZONE AT PATIENTS WITH DUODENUM ULCER CHOLECYSTITIS IN COMBINATION WITH CHRONIC NON-CHOLELITH**

©I.Ya. Makoyda

*Ivano-Frankivsk National Medical University*

SUMMARY. By means of clinical-laboratory and tool methods 120 patients with pathology of hepato-duodenal zone are surveyed. The characteristic of clinical changes and endoscopic picture of a status of mucous membrane of gastro-duodenal zone is shown at retraction into pathological process of cholecyst at duodenum ulcer.

KEY WORDS: ulcer disease, duodenum, chronic cholecystitis.

УДК 616.65-007.61-06:616.62-008.6-085

## **НЕІНВАЗИВНІ ШЛЯХИ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ З ДОБРОЯКІСНОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ПРОСТАТИ**

©А.І. Мисак, В.В. Твердохліб, В.Я. Хорош<sup>1</sup>, Т.Б. Корильчук<sup>1</sup>, І.Я. Микитин<sup>1</sup>, С.О. Нестерук

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

<sup>1</sup>*Тернопільська університетська лікарня*

РЕЗЮМЕ. Вивчено і проаналізовано віддалені результати у 172 хворих на доброякісну гіперплазію простати з високим оперативним ризиком, яким проводилась трансуретральна мікрохвильова гіпертермія. Виявлено позитивний вплив трансуретральної мікрохвильової гіпертермії на симптоми нижніх сечових шляхів більш як у 70 % хворих з доброякісною гіперплазією простати.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: доброякісна гіперплазія простати, трансуретральна мікрохвильова гіпертермія, симптоми нижніх сечових шляхів.

**Вступ.** Доброякісна гіперплазія передміхурової залози, згідно з епідеміологічними дослідженнями, є досить поширеним захворюванням, яке зустрічається у чоловіків середнього, похилого та старечого віку [1]. З віком частота цього захворювання збільшується до 85 % [3]. Поширеність доброякісної гіперплазії простати (ДГП) в Україні серед чоловіків, вік яких старший за працездатний, за останні п'ять років зросла майже на 35 % і становила у 2007 р. 4438,2 на 100 000 відповідного населення (147 677 хворих) [2]. Оскільки у старшому віці поряд з ДГП в більшості випадків є супутні захворювання, перед лікарями постає дилема, який вид хірургічного лікування можна застосувати для даного пацієнта.

Для групи пацієнтів з супутньою інтеркурентною патологією необхідно застосовувати такий спосіб хірургічного лікування ДГП, який був би малотравматичний, кількість післяопераційних ускладнень була б мінімальною, а ефект лікування – хорошим.

За останні десятиріччя проходить пошук нових підходів у лікуванні симптоматичної ДГП. Для

того щоб той чи інший метод був визнаний успішним, необхідно, щоб він був менш інвазивним і при цьому проявляв виражену ефективність, не потребував загальної анестезії, можливо, проводився амбулаторно і мав якнайменше ускладнень. Одним із таких уротехнологічних впроваджень, що відповідає вищезгаданім критеріям, можна вважати трансуретральну мікрохвильову термотерапію (ТУМТ) [4, 5].

**Мета дослідження** – оцінка ефективності ТУМТ на симптоми нижніх сечових шляхів у чоловіків з ДГП і високим оперативним ризиком.

**Матеріал і методи дослідження.** За період з 2002 по 2009 р. на базі урологічного відділення Тернопільської університетської лікарні виконано 472 ТУМТ хворим на ДГП з високим оперативним ризиком, із них у 29 (6,14 %) – амбулаторно. У 56 (11,86 %) пацієнтів була гостра затримка сечі, у 14 (2,97 %) – ishuria paradoxa.

З метою оцінки віддалених результатів лікування (через 3 роки після ТУМТ) провели клінічне обстеження 172 пацієнтів.

ТУМТ виконували на вітчизняному апараті "АЛМГП-01" з частотою 1300Hz, ректальною тем-



пературою – 42,5 °С і уретральною температурою – 44,5 °С. Середня тривалість сеансу становила 46-55 хвилин. Оцінювали суб'єктивний стан хворого, включаючи рівень важкості симптоматики, за шкалою IPSS та якості життя хворого ( $Q_{OL}$ ), вивчали уродинамічні показники з визначенням середньої швидкості сечовипускання ( $Q_{ave}$ ) та кількості залишкової сечі (КЗС). Об'єм сечового міхура, товщину стінки, розміри та об'єм передміхурової залози, об'єм залишкової сечі визначали за допомогою ультразвукового сканування.

Функцію верхніх сечовивідних шляхів оцінювали за допомогою рентгенологічних та радіонуклідних методів дослідження. Середню швидкість струменя сечі ( $Q_{ave}$ ) визначали за допомогою мірної посудини та секундоміра. Пацієнт мочився в мірну посудину з одночасним включенням секундоміра. При цьому вивчався тільки часовий показник струменя сечі, але без врахування мікції.

**Результати й обговорення.** Середній вік хворих становив 74,2 роки (від 58 до 86). Об'єм простати, за даними УЗД, коливався від 26 см<sup>3</sup> до 92 см<sup>3</sup> і в середньому склав 54,5 см<sup>3</sup>. Початкові доопераційні показники були такими: IPSS – 20,57±1,08;  $Q_{OL}$  – 4,27±0,28;  $Q_{ave}$  – 6,45±0,28 мл/с, КЗС – 72,6±15,5 мл. Провівши аналіз цих показників через 3 роки після ТУМТ, отримали такі результати: IPSS – 18,53±2,43;  $Q_{OL}$  – 3,16±0,34;  $Q_{ave}$  – 9,58±2,04 мл/с, КЗС – 46,26±18,32 мл. Власна суб'єктивна оцінка пацієнтами ефективності проведеної ТУМТ виявилась такою: не відчули від процедури ніякого ефекту 17 (9,88 %) хворих; почувають себе погано, але мали тимчасове (6-9 місяців) покращення – 33 (18,18 %); почувають себе на теперішній час задовільно, хоча періодично турбують дизуричні розлади, але все ж таки стан кращий, ніж до ТУМТ – 83 (48,25 %) пацієнти. На добре і відмінно, значно краще, ніж перед втручанням, свій стан оцінили 39 (22,67 %) хворих.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Возіанов О.Ф., Пасечніков С.П., Сайдакова Н.О. Прогнозування результатів застосування тамсулозину для відновлення сечовипускання у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози, ускладнену гострою затримкою сечі // Здоров'я чоловіка. – 2008. – № 3. – С. 118-123.
2. Сайдакова Н.О., Старцева Л.М. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2006-2007 рік (відомче видання). – К., 2008.
3. Cunejt Ozden, Ozden Levent Ozdal, Guvenc Urganciglu The Correlation between Metabolic Syndrome

У 10 пацієнтів з гострою затримкою сечі фізіологічне сечовипускання після ТУМТ не відновилося. На нашу думку, це пов'язано з такими особливостями: виражений внутрішньоміхуровий ріст ДГП, об'єм залози у тих хворих перевищував 75 см<sup>3</sup>. Ще в п'яти пацієнтів через 12 місяців після ТУМТ знову виникла гостра затримка сечі. Їм було проведено повторний сеанс ТУМТ, після чого відновлено самостійне сечовиділення.

До року після ТУМТ хірургічне лікування проведено 14 пацієнтам, котрі не відчули ефекту від процедури (4 – черезміхурова простатектомія, 8 – ТУР простати, 2 – надлобкова цистостома). У групі з тимчасовим покращенням прооперовано 29 хворих (11 – черезміхурова простатектомія, 18 – ТУР простати). Слід відмітити, що при відкритих простатектоміях (після ТУМТ) відмічалися труднощі при енуклеації гіперплазованих вузлів, у зв'язку з проліферативними змінами в них і навколишніх тканинах. Другою особливістю було те, що після ТУМТ, як при відкритих простатектоміях, так і при ТУР простати, крововтрата була меншою і короткотривалою.

**Висновки.** Враховуючи неінвазивність, легку переносимість, відсутність побічних ефектів, ТУМТ є методом вибору у хворих з ДГП, у яких є протипоказання до хірургічного лікування і загального знеболення або при неефективності медикаментозної терапії. Віддалені результати ТУМТ можна вважати задовільними, з позитивним ефектом у 70,92 % пацієнтів.

**Перспективи подальших досліджень.** Наведені вище факти вимагають проводити більш ґрунтовні клінічні дослідження у вивченні характеру впливу трансуретральної мікрохвильової гіпертермії на симптоми нижніх сечових шляхів не тільки у хворих на доброякісну гіперплазію простати, а, можливо, і у пацієнтів з хронічним простатитом та вираженими дизуричними розладами.

and Prostatic Growth in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia // J. Urol. 2007; 51: 199-206.

4. Dineen MK, Shore ND, Lumerman JH, Saslawsky MJ, Corica AP. Use of a temporary prostatic stent after transurethral microwave thermotherapy reduced voiding symptoms and bother without exacerbating irritative symptoms // Urology. 2008 May;71(5):873-877. Epub 2008 Mar 28.

5. Larson BT, Mynderse LA, Somers VK, Jaff MR, Evans WP, Larson TR Blood pressure surges during office-based transurethral microwave therapy for the prostate // Mayo Clin Proc. 2008 Mar;83(3):309-312.

## **NONINVASIVE METHOD IN THE TREATMENT OF LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA**

© **A.I. Mysak, V.V. Tverdohlib, V.Ya. Khorosh<sup>1</sup>, T.B. Korylchuk<sup>1</sup>, I.Ya. Mykitin<sup>1</sup>, S.O. Nesteruk**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

<sup>1</sup>*Ternopil University Hospital*

**SUMMARY.** Long-term results were studied and analyzed in 172 patients with benign prostate hyperplasia with high operational risk, which transurethral microwave hyperthermia was conducted. The positive impact of transurethral microwave hyperthermia for lower urinary tract symptoms was found out in more than 70% of patients with benign prostate hyperplasia.

**KEY WORDS:** benign prostatic hyperplasia, transurethral microwave thermotherapy, lower urinary tract symptoms.

×

УДК: 618.3 Ф 83

## **ЧЕРЕВНА ВАГІТНІСТЬ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК**

© **А.Ю. Франчук, А.В. Бойчук, О.О. Берегуляк, О.М. Сидорчук, О.І. Данилюк**

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

*Тернопільська комунальна міська лікарня № 2*

**РЕЗЮМЕ.** Наведений у даній статті цікавий клінічний випадок черевної вагітності звертає увагу на труднощі в діагностиці даної патології. Своєчасна діагностика та оперативне лікування ектопічної вагітності запобігають порушенню репродуктивного здоров'я жінки.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** черевна вагітність, клінічний випадок.

**Вступ.** Враховуючи тенденцію до погіршення демографічної ситуації у світі [1], питання репродуктивного здоров'я населення є надзвичайно актуальним.

Ектопічна вагітність займає одне з важливих місць серед причин, що призводять до порушення репродуктивного здоров'я, а її несвоєчасна діагностика та лікування можуть призвести до материнської смертності [2]. Так, при черевній вагітності материнська смертність у 7,7 раза вища, ніж при інших видах позаматкової вагітності [3].

Черевна вагітність, особливо у ранні терміни, часто може прогресувати безсимптомно і внаслідок цього несвоєчасно діагностуватись. Діагностика черевної вагітності можлива при проведенні акушерського та УЗД-обстеження. Однак інколи діагноз встановлюється або підтверджується при проведенні лапаротомії.

Труднощі при проведенні оперативного втручання пов'язані з видаленням плаценти, залежать від місця її локалізації та глибини інвазії часточок у відповідні органи. Саме видалення

плаценти в органи не дає можливості її відділити. В такому випадку плаценту залишають прикріпленою на тих органах, де вона розміщена, проводять марсупалізацію з очікувальною тактикою. Такі жінки підлягають проведенню інтенсивної терапії, динамічному спостереженню за резорбцією плаценти з допомогою УЗД та серологічних реакцій на наявність хоріонічного гонадотропіну в сироватці крові. Резорбцію плаценти можна прискорити застосуванням метотрексату, селективною артеріальною емболізацією та повторною лапаротомією [4]. Черевна вагітність небезпечна тим, що в післяопераційному періоді може викликати утворення нориць, септицемію і призводити до смертельних наслідків.

**Основна частина.** В нашій клініці мав місце такий випадок черевної вагітності.

Вагітна О.В., 23 роки, госпіталізована в гінекологічне відділення з скаргами на незначні кров'яністі виділення з статевих шляхів протягом доби та ниючі болі внизу живота. Останню менструацію не пам'ятає.

В анамнезі дві вагітності: перша – само-вільний викидень в 16-17 тижнів (2007 р.), друга – кесарський розтин при доношеній вагітності (2008 р.).

Вважає себе вагітною приблизно 20 тижнів. На “Д”- обліку з приводу даної вагітності не стояла. Рухи плода не відчуває. Соматичний анамнез обтяжений перенесеним вогнищевим туберкульозом легень у 2009 році.

Загальний стан вагітної не порушений. Гемодинамічні показники стабільні. Живіт не болючий. Симптоми подразнення очеревини негативні.

При вагінальному дослідженні шийка матки довжиною до 3 см, рухома, не болюча. Тіло матки збільшене до 19-20 тижнів вагітності, не болюче при пальпації. Склепіння вільні, глибокі. У вагіні приблизно 10 мл темної рідкої крові.

При госпіталізації встановлено діагноз: Третя вагітність 19-20 тижнів. Викидень, що почався. Обтяжений акушерський анамнез (кесарський розтин 2008 році). Обтяжений соматичний анамнез (перенесений вогнищевий туберкульоз легень).

При проведенні УЗД-обстеження: матка в **антефлексіо**, розміром 102×80×100 мм, міометрій однорідний, ендометрій гіперплазований, товщиною до 18 мм. Петлі кишечника розширені до 30 мм, з маятникоподібним рухом вмісту. За маткою близько 20 мл рідини. Над маткою в черевній порожнині більше зліва плід з ознаками лізису. Серцебиття і рухи плода відсутні. БПР 48 мм (голівка зліва в підреберній ділянці), стегно 32 мм. Інші розміри плода не визначаються. Плацента по правій стінці плодової містилиці, 0 ст. зрілості, товщиною 24 мм з розширеними міжворсинчастими просторами. Навколоплідні води відсутні. Висновок: замерла черевна вагітність в терміні 20-21 тиждень.

Діагноз перед операцією: замерла черевна вагітність в терміні 20-21 тиждень. Обтяжений акушерський анамнез (кесарський розтин у 2008 році). Обтяжений соматичний анамнез (перенесений вогнищевий туберкульоз легень).

При лапаротомії виявлено: матка розмірами до 10-11 тижнів вагітності, відхилена вправо. Зліва по ребру матки розміщена плацента, між петлями кишечника плодової містилиці з плодом. Проведено розріз плодових оболонок, відійшло близько 200 мл зелених вод. За голівку вилучено мертвий недоношений плід чоловічої статі масою 400 г, ростом 20 сантиметрів, з ознаками мацерації. При огляді кишечника виявлено роздуту сигмоподібну кишку, на петлях кишечника місцями фіброзні нашарування. Інтраопераційний консиліум з залученням абдомінальних хірургів професора І.Я. Дзюбановського та доцента В.В. Бенедикта вирішив провести над-

півову ампутацію матки без додатків та інтубацію тонкого кишечника. Після проведення даного об'єму оперативного втручання черевну порожнину промито 2 л фурацилінового розчину та здійснено дренажування через контрапертури в здухвинних ділянках. Загальна крововтрата під час операції 400 мл.

Гемодинамічні показники за час операції стабільні. Проводилась інфузія кристалоїдами в кількості 2,5 літра, одноступінною свіжозамороженою плазмою в кількості 900 мл, еритромасою в кількості 440 мл в праву підключичну та кубітальну вени.

Післяопераційний діагноз: черевна вагітність, замерла в 20-21 тиждень. Обтяжений акушерський анамнез (кесарський розтин у 2008 році). Обтяжений соматичний анамнез (перенесений вогнищевий туберкульоз легень). Динамічна кишкова непрохідність. Анемія легкого ступеня. Лапаротомія. Надпівова ампутація матки без додатків. Інтубація кишечника.

Післяопераційний аналіз крові: Hb 97 г/л, Er 3,25\*10<sup>12</sup>/л, Ht 0,34, КПО<sub>9</sub>, згортання 4'10"-5'15".

По закінченні операції хвора переведена для подальшого лікування у відділення анестезіології з палатами інтенсивної терапії, де проводилась антибактеріальна, інфузійна, антикоагулянтна терапія, лікування динамічної кишкової непрохідності. На 8 та 9 добу забрано дренажі.

На 12 добу після операції в загальному аналізі крові: Hb 101 г/л, Er 3,26\*10<sup>12</sup>/л, Le 10,8\*10<sup>12</sup>/л, ШОЕ 42 мм/годину, згортання 3'40"-4'35"; коагулограма: протромбіновий час 25", індекс 68 %, фібриноген загальний 6, 88 г/л, тромботест V ст.; загальний аналіз сечі: питома вага 1018, Le 3-4 в полі зору, Er 1-3 в полі зору, кристали солів кальцію.

На 18 добу після операції пацієнтка в задовільному стані виписана додому.

**Висновки.** 1. Причиною запізнілої діагностики черевної вагітності в даному випадку було те, що жінка не стояла на обліку в жіночій консультації і їй не проводилось УЗД-дослідження, яке об'єктивно діагностує місцезнаходження плодової містилиці при ектопічній вагітності.

2. Надвагінальна ампутація матки без додатків зумовлена місцем прикріплення плаценти. В зв'язку з динамічною кишковою непрохідністю проведена інтубація кишечника.

3. Проведення інтенсивної терапії з використанням антибіотиків, внутрішньовенного введення крові та свіжозамороженої плазми, кристалоїдів та прямих антикоагулянтів посприяло одужанню жінки з такою важкою акушерською та екстрагенітальною патологією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Жук С.І., Яцина О.І. Патогенетичні підходи до реабілітації жінок із позаматковою вагітністю, пролікованих за альтернативними методами // Жіночий лікар. – 2009. – № 1. – С. 19-21.

2. Випадок доношеної черевної вагітності / М.М. Токарчук, О.С. Карголь, М.Г. Герук та ін. // З турботою про жінку. – 2009. – № 10-11. – С. 30-31.

3. Черевна вагітність / С.С. Лубяна, Л.І. Школа, В.В. Чуб, Г.І. Скоріков // З турботою про жінку. – 2009. – № 7-8. – С. 20-21.

**ABDOMINAL PREGNANCY: CLINICAL CASES**

©**A.J. Franchuk, A.V. Boychuk, O.M. Sydorчук, O.I. Danilyk, O.O. Berehulyak**

*Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky*

*Ternopil cities communal hospital № 2*

SUMMARY. This article is about interesting clinical cases of abdominal pregnancy and difficulty in established of diagnosis. Opportune diagnostic and surgical treatment of ectopic pregnancy can preventive discord of woman's reproductive health.

KEY WORDS: abdominal pregnancy, clinical cases.