

Міністерство охорони здоров'я України
Буковинський державний медичний університет

БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК

Український науково-практичний журнал

Заснований у лютому 1997 року

Видається 4 рази на рік

*Включений до Ulrichsweb™ Global Serials Directory
та до бази даних*

*Всеросійського інституту наукової і технічної інформації
Російської академії наук*

ТОМ 18, № 4 (72)

2014

Редакційна колегія:

головний редактор Т.М. Бойчук,

Л.О. Безруков, О.І. Волошин, І.І. Заморський,

О.І. Іващук (заступник редактора), Т.О. Ілащук, А.Г. Іфтодій,

І.Ф. Мещишен, В.П. Польовий, Р.В. Сенютович, І.Й. Сидорчук,

В.К. Ташук (відповідальний секретар), С.С. Ткачук,

О.І. Федів (відповідальний секретар), Г.І. Ходоровський

Наукові рецензенти:

проф. Т.О. Ілащук, проф. В.П. Польовий, проф. С.С. Ткачук

Чернівці: БДМУ, 2014

Редакційна рада:

К.М. Амосова (Київ), В.В. Бойко (Харків), А.І. Гоженко (Одеса),
Г.В. Дзяк (Дніпропетровськ), В.М. Єльський (Донецьк),
В.М. Запорожан (Одеса), В.М. Коваленко (Київ),
Л.Я. Ковальчук (Тернопіль), І.Р. Кулмагамбетов (Караганда),
З.М. Митник (Київ), В.І. Паньків (Київ),
В.П. Черних (Харків)

Рекомендовано до друку та до поширення через мережу інтернет
рішенням вченої ради Буковинського державного
медичного університету (протокол № 4 від 27 листопада 2014 року)

Буковинський медичний вісник
(Бук. мед. вісник) –
науково-практичний журнал,
що рецензується
Bukovinian Medical Herald
(Buk. Med. Herald)

Заснований у лютому 1997 р.
Видається 4 рази на рік

Founded in February, 1997
Published four times annually

Мова видання: українська,
російська, англійська

Сфера розповсюдження
загальнодержавна, зарубіжна

Свідоцтво про державну
реєстрацію:
серія КВ №15684-4156 ПР
від 21.09.2009

Наказом
Міністерства освіти і науки України
від 06 листопада 2014 року № 1279
журнал
“Буковинський медичний вісник”
включено до
Переліку наукових фахових
видань України

Адреса редакції: 58002, Чернівці,
пл. Театральна, 2
Тел.: (0372) 55-37-54,
52-40-78

Факс: (0372) 55-37-54
e-mail: bmv@bsmu.edu.ua

Адреса електронної версії
журналу в Internet:
<http://www.bsmu.edu.ua>

Секретар редакції
І.І. Павлуник
Тел.: (0372) 52-40-78

Оригінальні дослідження

УДК 577.175.82:577.122.325:616.33-006.6

І.М. Васильєва¹, О.О. Шевченко¹, Ю.О. Вінник², В.І. Жуков¹, А.С. Ткаченко¹

СТАН ОБМІНУ БІОГЕННИХ МОНОАМІНІВ І ПРОЦЕСІВ ЇХ ОКИСНЮВАЛЬНОГО ДЕЗАМІНУВАННЯ У ХВОРИХ НА ГАСТРОКАНЦЕРОГЕНЕЗ

¹Харківський національний медичний університет²Харківська академія післядипломної освіти

Резюме. Досліджено обмін біогенних моноамінів і активність процесів окиснювального дезамінування у хворих на гастроканцерогенез і їх прогностичне значення. Дослідження показали динамічні зміни вмісту в сироватці крові біогенних моноамінів і активності тробоцитарної MAO-B. Так, знижувалися в сироватці крові дофамін, адреналін, норадреналін, ДОФА, відповідно при II, III і IV стадіях пухлинного процесу. На цьому тлі відмічалася зростання серотоніну і активнос-

ті моноаміноксидази (MAO-B). Аналіз свідчить, що при раку шлунка (РШ) спостерігається пригнічення ерготропної функції організму, активізація трофотропної і процесів дезамінування біогенних амінів, що може бути однією із суттєвих причин накопичення в сироватці крові аміаку, альдегідів і пероксидів-окиснювачів і ендотоксинів.

Ключові слова: рак шлунка, моноаміни, гастроканцерогенез.

Вступ. На теперішній час накопичилося достатньо інформації про роль нейроендокринної системи при формуванні багатьох захворювань і патологічних станів. Нейроендокринна система відноситься до категорії функціональних суперсистем і має складну структурну організацію, побудовану на основі чіткої ієрархічної підлеглисті її субсистем. Вона відповідає каскадом реакцій на різноманітні фізіологічні або патологічні чинники. Не викликає сумнівів важливе значення в цих процесах симпато-адреналової системи (САС) її гормонів і медіаторів у забезпеченні гомеостатичної функції організму. Механізми, що регулюють активність САС, локалізуються переважно в гіпоталамусі і мезенцефальній ретикулярній формації [3]. Вони слугують одним із засобів мобілізації захисно-приспосувальних реакцій в адаптаційних процесах. У свою чергу, гіпоталамус і мезенцефальна ретикулярна формація знаходяться під контролем як вищерозташованих відділів ЦНС, так і периферичної нервової системи. Не викликає сумнівів важлива роль таких медіаторів і гормонів САС, як катехоламінів у забезпеченні сталості внутрішнього середовища організму. Будучи одночасно гормонами мозкового шару надниркових залоз і медіаторами нервової системи, катехоламіни беруть участь у створенні необхідних умов, що забезпечують життєдіяльність організму при значних навантаженнях, впливаючи на центральні і периферичні відділи нервової системи, емоціональну і трудову діяльність, гормональну активність, підвищення обмінних процесів та ін. Складна взаємодія пухлини і організму здійснюється нейрогормональним шляхом, а характер і спрямованість пухлинного процесу залежать від реактивності організму та функціонального стану нейроендокринної системи [4]. Ця система підтримує гомеостаз та регу-

лює імунологічний нагляд організму, забезпечуючи його захист від антигенних впливів. Нейроендокринна система здійснює регуляторний, адаптаційно-трофічний вплив на основні процеси життєдіяльності, у тому числі і на формування протипухлинної резистентності, важлива роль в якій належить симпатоадреналовій системі, гормонам епіфіза (серотоніну, мелатоніну) та мозкового шару надниркових залоз (адреналіну, норадреналіну, дофаміну) [6]. Необхідно визначити, що, з одного боку, нейроендокринна система відіграє важливу роль у виникненні і рості злоякісних пухлин, а з іншого – пухлинний процес викликає глибокі порушення системного, тканинного та клітинного рівнів нейрогуморальної регуляції, що додатково виступає патогенетичним фактором прогресії пухлини [11]. Недостатньо вивченим залишається питання, що характеризують стан ерготропної і трофотропної функції симпатоадреналової системи при формуванні гастроканцерогенезу як на ранніх, так і пізніх стадіях розвитку пухлинного процесу, у період патогенетичної терапії та ремісії. Віддзеркаленням стану симпатоадреналової системи при цьому можуть бути зміна кількості самих нейрогормонів, їх попередників, а також активності ферментів, синтезу і перетворення нейрогормонів, особливо моноаміноксидаз [8]. Ці ферменти забезпечують інактивацію амінів, беруть участь у захисті організму від токсичних екзогенних або ендогенних амінів. Вони регулюють рівні медіаторів і самих медіаторних процесів. Такі дослідження при онкопатології нечисленні, а при формуванні гастроканцерогенезу практично відсутні, їх результати суперечливі [7], що виснаження вмісту нейромедіаторів у ЦНС характеризує стан хронічного стресу, психічної депресії та передчасного старіння

організму, які часто трапляються в онкологічних хворих.

Мета дослідження. Дослідити обмін біогенних моноамінів і активність процесів окиснювального дезамінування у хворих на гастроанцерогенез і їх прогностичне значення.

Матеріал і методи. Клінічному обстеженню підлягали 61 пацієнт, хворих на аденокарциному шлунка, віком від 43 до 68 років, що перебували на лікуванні в обласному онкологічному центрі м. Харкова. Клінічними, лабораторно-інструментальними і гістоморфологічними методами в 19 пацієнтів (11 чол. і 8 жін.) установлена II стадія, у 22 осіб (13 чол. і 9 жін.) – третя стадія і у 20 осіб (9 чол. і 11 жін.) – четверта стадія гастроанцерогенезу. Група порівняння була представлена умовно-здоровими пацієнтами віком від 40 до 65 років (8 чол. і 6 жін.). Всі дослідження виконувались у першу добу після госпіталізації пацієнтів до проведення патогенетичної терапії.

Програма дослідження передбачала визначення в сироватці крові активності MAO-B та вмісту дофаміну, серотоніну, адреналіну, норадреналіну і ДОФА. У сечі визначався добовий вміст ДОФА, дофаміну, норадреналіну, адреналіну і серотоніну. Активність MAO-B досліджували за швидкістю утворення продукту реакції дезамінування – бензальдегіду [12]. Визначення дофаміну, серотоніну, адреналіну, норадреналіну і ДОФА здійснювали спектрофлуориметричним методом [1]. Статистичну достовірність між групами порівняння оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента-Фішера [2].

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження показали динамічні зміни вмісту в сироватці крові біогенних моноамінів і активності тромбоцитарної MAO-B. Так, дофамін знижувався в сироватці крові на 29,2 %, 66,76 % і 78,5 %; адреналін на 36,4 %, 65,01 % і 80,65 %; норадреналін на 32,01 %, 64,3 % і 79,1 %; ДОФА на 27,34 %, 49,19 % і 67,80 %, відповідно при II, III і IV стадіях пухлинного процесу. На цьому тлі відмічалось зростання серотоніну і моноаміноксидази (табл. 1). Вміст серотоні-

ну підвищувався на 46,8 %, 128,12 % і 206,25 %, а активність MAO-B зростала на 44,18 %, 97,67 % і 123,25 %, відповідно при II, III і IV стадіях гастроанцерогенезу.

Дослідження добової екскреції катехоламінів і серотоніну виявили зниження катехоламінів і зростання в добовій сечі серотоніну (табл. 2). Так, ДОФА знижувався в добовій сечі на 39,87 %, 69,45 % і 76,15 %; дофамін – на 35,25 %, 52,39 % і 65,82 %; норадреналін – на 44,80, 53,43 і 67,19 %; адреналін – на 40,16 %, 49,59 % і 60,58 %; серотонін на цьому тлі підвищувався на 151,54 %, 493,81 % і 593,81 %, відповідно у хворих при II, III і IV стадіях РШ.

Результати дослідження показали зниження в сироватці крові хворих на РШ катехоламінів – дофаміну, норадреналіну, адреналіну та їх попередника – ДОФА. Причинами такої динаміки вмісту медіаторів у сироватці крові може бути пригнічення синтезу попередника (ДОФА) і катехоламінів, підвищення їх екскреції із сечею та активація процесів депонування моноамінів у синаптичних структурах нервової системи [5]. Проте аналіз вмісту ДОФА і катехоламінів у сечі виявив також суттєве їх зниження, що вказує на пригнічення синтезу як катехоламінів, так і їх попередника – ДОФА. Відомо, що адреналін синтезується в основному в мозковому шарі надниркових залоз (80 %), тоді як частка норадреналіну становить близько 20 %, а на дофамін припадає до 1 %. Враховуючи той факт, що норадреналін і дофамін мають в основному нервово походження, а адреналін із мозкового шару надниркових залоз, це дає змогу говорити про нейромедіаторну недостатність симпатoadреналової системи у хворих на РШ, яка тісно поєднана із студіюванням патологічного процесу [5]. Аналіз вмісту катехоламінів у сироватці крові і сечі свідчить про значні метаболічні порушення, які пов'язані з функцією катехоламінів та виснаженням симпатoadреналової системи. У наших дослідженнях у хворих на РШ встановлені чіткі порушення функціональної активності САС, яка ускладнюється прогресуванням захворювання. Катехоламіни

Таблиця 1

Вміст біогенних моноамінів і активність моноаміноксидази в сироватці крові хворих на гастроанцерогенез

Показник	Група спостереження, стадія (M±m)			
	Умовно –здорові (n=16)	РШ – II ст. (n=19)	РШ – III ст. (n=22)	РШ – IV ст. (n=20)
Дофамін (мкмоль/л)	0,79±0,04	0,56±0,06*	0,31±0,04*	0,17±0,014*
Серотонін (мкмоль/л)	0,32±0,02	0,47±0,05*	0,73±0,06*	0,98±0,023*
MAO-B (нмоль/мг білка·хв)	0,43±0,03	0,62±0,07*	0,85±0,05*	0,96±0,08*
Адреналін (нмоль/л)	2,17±0,23	1,38±0,08*	0,76±0,08*	0,42±0,05*
Норадреналін (нмоль/л)	2,38±0,17	1,62±0,12*	0,85±0,07*	0,56±0,04*
ДОФА (нмоль/л)	16,83±1,7	12,23±1,35*	8,56±0,94*	5,42±0,78*

Примітка. * різниця вірогідна p<0,05

Таблиця 2

Добова екскреція із сечею катехоламінів і серотоніну у хворих на рак шлунка до оперативного втручання

Показник	Група спостереження, стадія (M±m)				
	Умовно – здорові (n=14)	РШ – I ст. (n=17)	РШ – II ст. (n=19)	РШ – III ст. (n=22)	РШ – IV ст. (n=20)
ДОФА (нмоль/доба)	204,2±17,9	157,8±12,3*	122,8±7,6*	62,4±5,7*	48,8±3,9*
Дофамін (мкмоль/доба)	2384,6±87,5	1914,3±35,6*	1544,2±28,7*	1135,4±22,9*	815,2±1,6*
Норадреналін (нмоль/добу)	147,5±9,2	120,3±10,5*	81,43±7,5*	68,70±5,9*	48,4±3,5*
Адреналін (нмоль/добу)	31,2±2,8	27,83±1,95*	18,62±1,54*	15,73±1,26*	12,3±1,18*
Серотонін (мкмоль/л)	0,97±0,05	1,83±0,06*	2,44±0,12*	5,76±0,48*	6,73±0,82*

Примітка. * різниця вірогідна $p < 0,05$

мають широкий діапазон ефектів, що дозволяє їм активізувати метаболічні процеси вивільнення енергії, збуджувати нервові клітини, підсилувати і прискорювати функціональну активність серцево-судинної системи та ін., що супроводжується підвищенням ерготропної функції. Сума цих ефектів здійснює мобілізуючий вплив на організм, забезпечуючи його підготовку до активної дії і адаптації в екстремальних умовах. Проте дослідження свідчать, що в умовах формування гастроканцерогенезу при всіх стадіях розвитку пухлинного процесу спостерігається інгібування ерготропної функції та адаптивних реакцій організму, які поєднані з виснаженням запасів нейромедіаторів у центральній нервовій системі. Такий стан обміну нейромедіаторів – дофаміну, норадреналіну і модулятора ЦНС – адреналіну характеризує розвиток хронічного стресу, психічної депресії та передчасного старіння онкологічних хворих, що вказує на пригнічення резервних можливостей симпатoadреналової системи. На цьому тлі відмічалось підвищення вмісту серотоніну в сироватці крові і сечі та активності в сироватці крові тромбоцитарної моноаміноксидази (MAO-B) у хворих на гастроканцерогенез. Сьогодні загальноприйнятими є існування двох основних типів моноаміноксидаз: MAO-A і MAO-B. Вони каталізують окиснювальне дезамінування первинних, вторинних і третинних моноамінів з утворенням альдегідів та супутніх метаболітів – перекису водню та аміаку [9]. Всі ці продукти є токсичними, а перекиси та альдегіди – сильними окиснювачами, здатними ушкоджувати мембранні структури клітин. Багато важливих амінів (дофамін, тирамін, норадреналін, адреналін) дезамінуються MAO-A, яка синтезується в печінці, тканинах шлунково-кишкового тракту, нейронах головного мозку, надниркових залоз та ін. [10]. Це дає можливість судити про те, що зниження катехоламінів у сироватці крові може бути пов'язано з підвищенням їх дезамінування і активності ізоферменту MAO-A, як захисної реакції організму від інтоксикації катехоламінами. Дослідження про-

цесів обміну моноамінів виявили суттєве підвищення у хворих на гастроканцерогенез активності MAO-B, субстратом дезамінування якої є серотонін. Цей нейромедіатор утворюється в нервовій системі, кишечнику, тромбоцитах і відіграє важливу роль у регуляції поведінки, рухової активності, терморегуляції, регуляції нейроендокринної системи, виконуючи функції не тільки нейромедіатора, але і нейромодулятора метаболічних процесів (нейрогормону). Моноаміноксидаза MAO-B зосереджується значною мірою в тромбоцитах, лейкоцитах крові, а в центральній нервовій системі – у клітинах глії. Аналіз підвищення активності MAO-B і вмісту серотоніну, на нашу думку, слід розглядати як значне напруження захисно-приспосувальних механізмів, що спрямовані на забезпечення гомеостатичної функції організму в умовах пригнічення активності симпатoadреналової системи при формуванні гастроканцерогенезу. Така динаміка вмісту серотоніну віддзеркалює активацію трофотропної функції, яка спрямована на відновлення ушкоджуючої дії пухлини на різні органи, системи і функції організму в умовах формування гастроканцерогенезу.

Висновки

1. Розвиток і формування гастроканцерогенезу супроводжується зниженням у сироватці крові і сечі катехоламінів – дофаміну, норадреналіну, адреналіну та їх попередника ДОФА, що віддзеркалює пригнічення симпатoadреналової системи і ерготропної функції організму, які тісно поєднані зі ступенем тяжкості перебігу хвороби. Ймовірними патогенетичними механізмами зниження катехоламінів можуть бути пригнічення їх синтезу та прискорення активності процесів дезамінування.

2. Стадіювання гастроканцерогенезу супроводжується підвищенням у сироватці крові ферментів дезамінування, а також вмісту в крові і сечі моноаміну – серотоніну, що слугує важливим показником мобілізації захисно-приспосувальних механізмів, спрямованих на відновлення втрачених функцій під впливом розвитку пух-

линного процесу і віддзеркалює активацію трофотропної функції організму.

Перспективи подальших досліджень. У подальшій роботі ми плануємо дослідження амінокислотного обміну у хворих на гастроканцерогенез.

Література

1. Бондаренко Л.А. Токсиколого-гігієнічна характеристика нових груп поверхнево-активних речовин у зв'язку з проблемою санітарної охорони водоймищ: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.00.07. / Л.А. Бондаренко. – Донецьк, 1992. – 28 с.
2. Стентон Г. Медико-біологіческая статистика / Г. Стентон; [пер. с англ.] – М.: Практика, 1998. – 459 с.
3. Chertok V.M. Changes in Neurons of medulla oblongata nuclei under conditions of chronic No-synthase inhibition / V.M. Chertok, A.E.Kotsyuba // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2011. – Vol. 151, Lssue1. – P. 103-106.
4. Delbro D.S. Do neuro-humoral signaling molecules participate in colorectal carcinogenesis/cancer progression? / D.S. Delbro // Neurogastroenterology. – 2012. – Vol. 24, Lssue2. – P. 96-99.
5. Depleted dopamine in gastric cancer tissues: dopamine treatment retards growth of gastric cancer by inhibiting angiogenesis / D. Chakroborty, C. Sarkar, R.B. Mitra [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10. – P. 4349-4356.
6. Fundamental of neurogastroenterology: basic science / D. Grundy, E.D. Al-Chaer, Q. Aziz [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 1391-1411.
7. Gellad Z.F. Colorectal cancer: national and international perspective on the burden of disease and public health impact / Z.F. Gellad, D. Provenzale // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138. – P. 2177-2190.
8. Lomax A.E. The participation of the sympathetic innervation of the gastrointestinal tract in disease states / A.E. Lomax, K.A. Sharkey, J.B. Furness // Neurogastroenterol Motil. – 2010. – Vol. 2. – P. 7-18.
9. Monoamine oxidases: certainties and uncertainties / K.F. Tipton, S. Boyce, J. O'Sullivan [et al.] // Curr. Med. Chem. – 2004. – Vol. 11, № 15. – P. 1965-1982.
10. Structure and mechanism of monoamine oxidase / D.E. Edmondson, A. Mattevi, C. Binda [et al.] // Curr. Med. Chem. – 2004. – Vol. 11, № 15. – P. 1983-1993.
11. The enteric nervous system: region and target specific projections and neurochemical codes / M. Neunlist, D. Reiche, K. Michel [et al.] // Eur. J. Morph. – 1999. – Vol. 37. – P. 233-240.
12. Treatment of resectable gastric cancer / L. Dikken, J.H. Cornelis, van de Velde [et al.] // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 49-69.

СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА БИОГЕННЫХ МОНОАМИНОВ И ПРОЦЕССОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ЕГО ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ГАСТРОКАНЦЕРОГЕНЕЗОМ

И.М. Васильева¹, Е.А. Шевченко¹, Ю.А. Винник², В.И. Жуков¹, А.С. Ткаченко¹

Резюме. Исследован обмен биогенных моноаминов и активность процессов окислительного дезаминирования у больных гастроканцерогенезом и их прогностическое значение. Исследование показали динамические изменения содержания в сыворотке крови биогенных моноаминов и активности тромбоцитарной MAO-B. Так, снижались в сыворотке крови дофамин, адреналин, норадреналин, ДОФА, соответственно при II, III и IV стадиях опухолевого процесса. На этом фоне отмечался рост серотонина и активности моноаминоксидазы (MAO-B). Анализ данных исследований показывает, что при раке желудка наблюдается угнетение эрготропная функции организма, активизация трофотропного и процессов дезаминирования биогенных аминов, что может быть одной из существенных причин накопления в сыворотке крови аммиака, альдегидов и перекисей-окислителей и эндотоксинов.

Ключевые слова: рак желудка, моноамины, гастроканцерогенез.

THE STATE OF BIOGENIC MONOAMINE METABOLISM AND PROCESSES OF THEIR OXIDATIVE DEAMINATION IN PATIENTS WITH GASTROCARCINOGENESIS

I.M. Vasylieva¹, E.A. Shevchenko¹, Yu.A. Vinnyk², V.I. Zhukov¹, A.S. Tkachenko¹

Abstract. Biogenic monoamines metabolism and activity of oxidative deamination and their prognostic significance were investigated in patients with gastrocarcinogenesis. Investigation showed dynamic changes in serum levels of biogenic monoamines and activity of platelet MAO-B. Serum dopamine, epinephrine, norepinephrine, DOPA levels decreased, respectively, for II, III and IV stages of gastric cancer. An increase of serotonin and monoamine oxidase activity was observed. Analysis of obtained data showed inhibition of ergotropic body functions, activation of trophotropic processes and processes of biogenic amines deamination were observed in gastric cancer, which might be one of the major reasons for the accumulation of serum ammonia, aldehydes and peroxides-oxidizing agents and endotoxins.

Key words: gastric cancer, monoamines, gastrocarcinogenesis.

National Medical University(Kharkiv)¹,
Academy of Postgraduate Education(Kharkiv)²

Рецензент – доц. Н.П. Григор'єва

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 3-6

Надійшла до редакції 21.07.2014 року

УДК 617.581-001.5-053.9-089.843]:612.769

*Я.М. Васильчишин***УДОСКОНАЛЕНА ТЕХНОЛОГІЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ
КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Автором розроблено та апробовано в клінічних умовах новий цементний ендопротез кульшового суглоба, який враховує варіабельність шийково-діафізарного кута. При цьому ніжка ендопротеза з кутом нахилу 125° встановлена у 22,64 % пацієнтів, з кутом 135° – у 62,26 %, а з кутом 145° – у 15,09 %. Проведені порівняльні дослідження при хірургічному лікуванні 160 пацієнтів трьох клінічних груп дозволили виявити, що в першій (дослідній) клінічній групі середні значення суми показників за шкалою Harris Hip Score склали $84,94 \pm 2,28$, у той час як у другій та третій групах він складав відповідно $85,49 \pm 1,55$ та $82,39 \pm 2,56$. Статистич-

но достовірної різниці не виявлено. Проте середній вік пацієнтів у першій клінічній групі на 9,99 року більший, ніж у другій групі, і на 10,65 року більший, ніж у третій ($p < 0,05$). Отже, зважаючи на те, що середня сума показників в усіх трьох клінічних групах статистично не відрізняється, а середній вік пацієнтів першої клінічної групи на 10 років більший, ніж у другій та третій клінічних групах, можна опосередковано стверджувати про переваги запропонованого ендопротеза.

Ключові слова: ендопротезування, кульшовий суглоб, віддалені результати.

Вступ. Епідеміологічні дослідження свідчать, що в різних країнах річна потреба операцій ендопротезування складає 500-1000 на 1 млн. населення, що відповідає річній потребі України у 25-40 тисяч операцій [4, 6].

З іншого боку, все ще спостерігається досить велика частота ускладнень тотального ендопротезування кульшового суглоба, що викликає високу інвалідність, яка в осіб працездатного віку наближається до 100 %. Такі ускладнення, як асептичне розхитування, рецидивні вивихи ендопротезів, протрузії і перипротезні переломи призводять до ревізійного ендопротезування в 10-33 % випадків [5, 6].

Основним напрямком покращання результатів лікування даної категорії пацієнтів є розробка нових технологій ендопротезування з використанням точних наук: математичного моделювання, математичного аналізу, методу скінчених елементів (МСЕ), математичного апарату теорії опору матеріалів та будівельної механіки. Клінічні дослідження ефективності розроблених технологій ендопротезування повинні базуватися на засадах доказової медицини з використанням статистичної обробки матеріалу.

Для нашої держави виготовлення власних якісних конструкцій ендопротезів є важливою проблемою. Висока вартість імпортованих суглобів стримує широке застосування таких операцій. Розробка технології виробництва недорогих вітчизняних ендопротезів та покращання техніки їх імплантації допоможе значно збільшити кількість виконуваних оперативних втручань і, відповідно, покращити якість життя пацієнтів [1, 4].

При проектуванні інструментів та ендопротезів дотепер недостатня увага приділяється диференційованому застосуванню варіантів ендопротезів із різними шийково-діафізарними кутами, які досить широко варіюють у природі [1-3]. Залишаються можливості скорочення операційного часу за рахунок розробки нових малоінвазивних технологій ендопротезування, підвищення

функціональності інструментів для імплантації [1].

Мета дослідження. Покращити анатомо-функціональні результати тотального цементного ендопротезування кульшового суглоба, знизити частоту післяопераційних ускладнень шляхом розробки, математичного та клінічно-експериментального обґрунтування нової технології ендопротезування з урахуванням варіабельності шийково-діафізарного кута та фрикційних властивостей метало-полімерної пари ендопротеза, вивчити віддалені результати за шкалою Harris-Hip Score у трьох клінічних групах зі статистичною обробкою отриманих результатів.

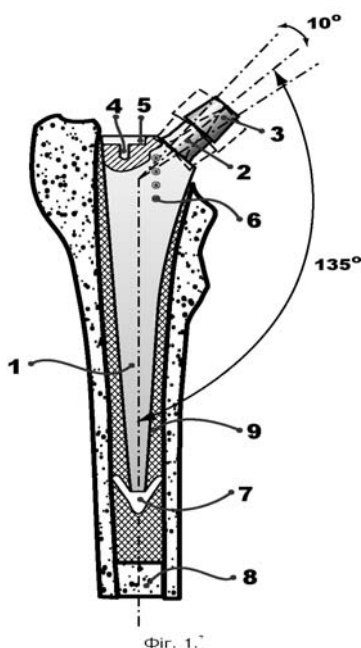
Матеріал і методи. Для оперативного лікування захворювань та пошкоджень кульшового суглоба і проксимальної частини стегнової кістки широко застосовують цементне однополосне чи тотальне ендопротезування кульшового суглоба. Однак розроблені до цього часу конструкції не дозволяють проводити корекцію шийково-діафізарного кута під час встановлення імплантату. Можливість вибору існує тільки під час обробки каналу стегнової кістки інструментами, що часто призводить до помилок у установці протеза стегнової кістки щодо сагітальної площини тіла.

При встановленні традиційних протезів із шийково-діафізарним кутом у 125° у правильне положення відносно сагітальної площини, які визначаються індивідуальними анатомічними особливостями стегнової кістки, можуть мати значні відхилення у значенні шийково-діафізарного кута в різних осіб і призвести до варусного або вальгусного відхилення нижньої кінцівки в кульшовому суглобі, а отже, – погіршити результати оперативного лікування.

Зменшення кількості помилок при установці стегнового компонента цементного протеза кульшового суглоба в правильне положення відносно сагітальної площини тіла досягається застосуванням у процесі операції стегнового металевого компонента протеза кульшового суглоба в поєд-

нанні з централізатором, виконаним із пластмаси, шляхом виготовлення вказаного металевого компонента у трьох варіантах для кожного типорозміру, які різняться між собою величиною кута нахилу, що дозволяє скоректувати положення металевого компонента відносно сагітальної площини під час його установки. Модульні голівки, що призначені для використання зі стегновим металевим компонентом, дозволяють використовувати його як для тотальної, так і для однополюсної артропластики.

Запропонований пристрій (рис. 1 – вид спереду) складається з централізатора 7, який виготовляється шляхом відливки з поліаміду-12 та цільнометалевого компонента, який складається з видовженої 1 та шийкової 2 частин, з'єднаних між собою під кутами 125°, 135° та 145° для кожного типорозміру. Шийкова частина 2 має циліндричну форму, на її проксимальному кінці знаходиться конус 3 діаметром 12-14,5 мм для з'єднання зі стандартною модульною голівкою. Видовжена частина 1 довжиною 155 мм має широкий проксимальний, вузький дистальний кінець, що завершується напівсферою радіусом 1,75 мм і передню, задню, медіальну, латеральну поверхні, що сточені по напрямку до дистального кінця. На проксимальному кінці видовженої частини знаходиться нарізний отвір 4 та шліц 5 для з'єднання з інструментами. На передній поверхні насвердлені чотири отвори 6 діаметром 2,7 і глибиною 1 мм, відстань між якими становить 5 мм для контролю глибини посадки металевого компонента. Металевий компонент має п'ять типорозмірів з інкрементом 1 мм для передньо-заднього і латеро-медіального розміру проксимального кінця видовженої частини і 5 мм для її довжини, а також три варіанти для кожного типорозміру з кутами між шийковою та видовженою частинами 125°, 135° та 145° (рис. 2, 3, 4). Всі поверхні поліруються до розміру нерівностей менше 0,1 мкм.



Фиг. 1.

Рис. 1. Схема стегового компонента

Поверхня конуса матується. Модульні голівки для тотальної артропластики виготовляються у трьох типорозмірах (короткі, середні та довгі) і двох діаметрах (28 та 32 мм) для застосування з відповідними типами пластмасових ацетабулярних компонентів. Модульні голівки для однополюсної напівартропластики виготовляються діаметрами 38-63 мм з інкрементом 1 мм. Всі модульні голівки для використання з металевим стегновим компонентом виготовляються з тієї ж марки сталі, що і металевий стегновий компонент, зовнішня їх поверхня полірується до розміру нерівностей менше, ніж 0,1 мкм.

Пристрій застосовують так. Перед операцією попередньо визначають із допомогою шаблонів, виконаних на прозорій плівці, типорозмір металевого компонента та його варіант за рентгенограмами здорової кінцівки пацієнта.

Оперативне лікування за допомогою пристрою здійснюють відкритим способом: одним із відомих доступів проводять розріз м'яких тканин, проводять остеотомію шийки стегової кістки за допомогою вібраційної пилки та долота, голівку та частину шийки видаляють. Після встановлення ацетабулярного компонента проводять підготовку стегової кістки за допомогою конусоподібних фрез та рашпелів зростаючого діаметра. Проводять пробну репозицію. За типорозміром останнього уведеного рашпеля остаточно визначають типорозмір металевого компонента. Металевий компонент, з'єднаний із централізатором, встановлюють у кістково-мозковий канал на кістковому цементі. На конус одягають модульну голівку обраного при пробній репозиції типорозміру, штучний суглоб репонують. Рану пошарово зашивають.

Результати дослідження та їх обговорення.

Нами проведені динамічні клінічні спостереження за 160 тематичними хворими, які лікувались у клініці кафедри травматології, ортопедії та нейрохірургії БДМУ з 2010 по 2014 роки. Всі хворі знаходились у Центрі травматології та ортопедії на базі вузлової клінічної лікарні ст. Чернівці, де проводилось обстеження та оперативне лікування. Повторні обстеження, контрольні огляди та реабілітаційне лікування проводили в амбулаторних умовах.



Рис. 2. Розроблений ендопротез зі змінними голівками різної довжини

За допомогою розроблених методик та конструкцій успішно прооперовано 160 пацієнтів.

Всіх пацієнтів розподілено на три клінічні групи. До першої клінічної групи увійшли пацієнти, яким виконано ендопротезування ендопротезами власної конструкції, при цьому ніжка ендопротеза з кутом нахилу 125° встановлена у 22,64 % пацієнтів, з кутом 135° – у 62,26 %, а з кутом 145° – у 15,09 %. До другої та третьої клінічної групи увійшли пацієнти, яким виконано ендопротезування ендопротезами Zimmer та Stryker відповідно.

У процесі вивчення віддалених результатів, за шкалою Harris Hip Score, нам вдалося отримати показники в першій клінічній групі у 64,15 % пацієнтів, у другій – у 60,34 %, у третій – у 67,35 % (табл.). У решти пацієнтів віддалені результати не вивчено у зв'язку зі смертністю за віком та міграцією населення (зміна адреси, телефонів).

Проведені порівняльні дослідження у трьох клінічних групах пацієнтів дозволили виявити, що добрі результати в першій клінічній групі, середні значення суми показників за шкалою Harris Hip Score склали $84,94 \pm 2,28$, у той час як у другій та третій групах він складав відповідно $85,49 \pm 1,55$ та $82,39 \pm 2,56$. Статистично достовірної різниці не виявлено. Проте середній вік пацієнтів у першій клінічній групі на 9,99 року більший, ніж у другій групі, і на 10,65 року більший, ніж у третій ($p < 0,05$). Особливістю вивчення віддалених результатів за шкалою Harris hip score є те, що шкала враховує фізичну активність пацієнта, яка природно зменшується з віком. Зокрема, кількість балів, присвячених функціональним можливостям пацієнта, становить 47 зі 100. Отже, зважаючи на те, що середня сума показників в усіх трьох клінічних групах статистично не відрізняється, а середній вік пацієнтів першої клінічної групи на 10 років більший, ніж у другій та третій клінічних групах, можна опосередкова-

но стверджувати про переваги запропонованого ендопротеза.

Наводимо приклади тотального ендопротезування кульшового суглоба запропонованою конструкцією ендопротеза.

Хвора А., 71 рік, пенсіонер, надійшла в стаціонар ЦТО 10.08.10 р. з діагнозом: первинний коксартроз справа III ст. Больвовий синдром (рис. 5 А). 11.08.10 р. проведено тотальне цементне ендопротезування правого кульшового суглоба. Виписана додому через дев'ять днів після операції без ускладнень. Оглянуто через три та 13 місяців після операції. Клінічно – повне відновлення функції оперованої кінцівки, 96 балів за Harris hip score. Рентгенологічно – розташування ендопротеза коректне (рис. 5 Б).

Хворий Б., 37 років, інвалід II групи, у 2002 році переніс безцементне ендопротезування обох кульшових суглобів з приводу ревматоїдного артриту. Надійшов у ЦТО 28.09.13 р. зі скаргами на біль у правому кульшовому суглобі та неможливість наступити на праву ногу. Констатовано асептичне розхитування стегнового компонента ендопротеза справа (рис. 6). Після проведеного обстеження 30.09.13р. виконано ревізійне цементне ендопротезування правого кульшового суглоба – заміну стегнового компонента. Післяопера-



Рис. 3. Ніжки розроблених ендопротезів з різними кутами нахилу

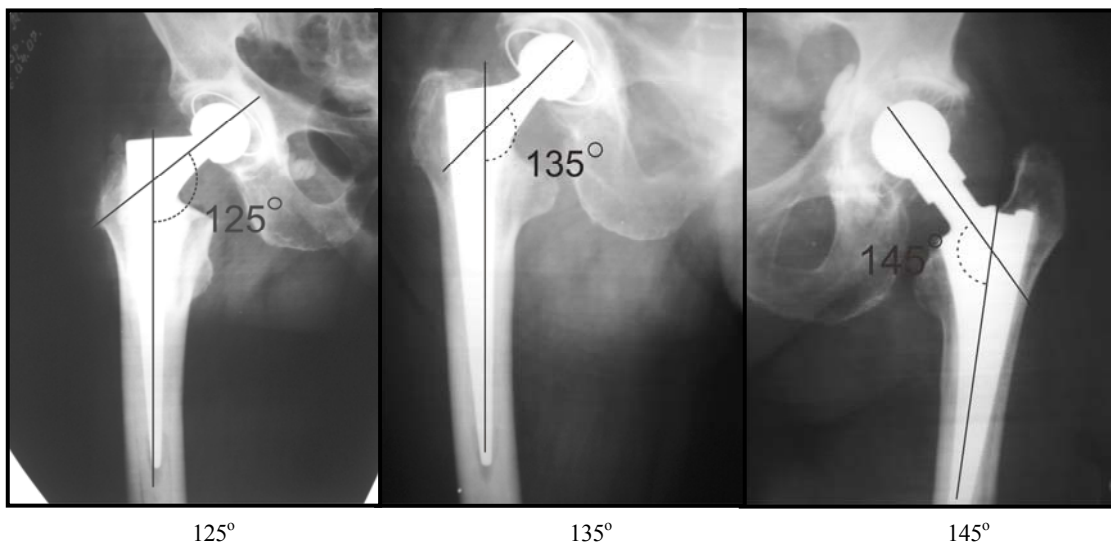


Рис. 4. Рентгенограми імплантованих ендопротезів із кутами нахилу 125° , 135° та 145°

Таблиця

Розподіл пацієнтів, у яких вивчено віддалені результати за шкалою Harris Hip Score

Клінічна група	Кількість прооперованих		Кількість вивчених віддалених результатів		Середні значення суми показників за шкалою Harris Hip Score	
	Абс.	%	Абс.	%	М	±m
I	53	33,13	34	64,15	84,94	2,28
II	58	36,25	35	60,34	85,49	1,55
III	49	30,63	33	67,35	82,39	2,56
Всього	160	100,00	102	63,75	84,30	1,24

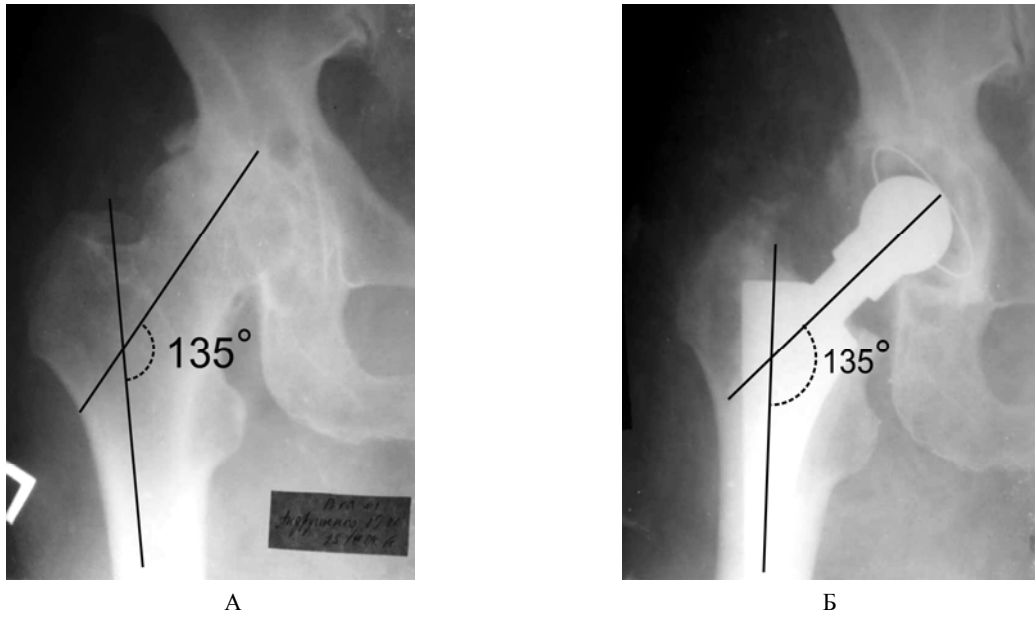


Рис. 5. Рентгенограми правого кульшового суглоба хворі А.: А – до операції; Б – через 13 міс. після повного ендопротезування кульшового суглоба власною конструкцією

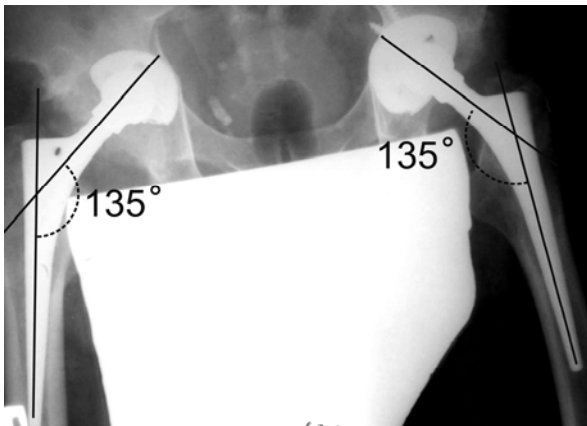


Рис. 6. Рентгенограма обох стегнових кісток хворого Б. при надходженні в ЦТО, через 1,5 року після первинного ендопротезування правого кульшового суглоба

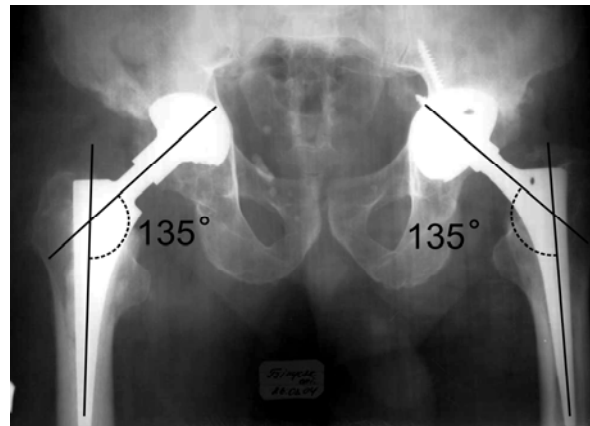


Рис. 7. Рентгенограма обох стегнових кісток хворого Б. через шість місяців після заміни правого стегнового компонента на запропонований автором

ційний період проходив без ускладнень, виписаний через 10 днів після операції. Оглянутий через три та шість місяців. Клінічно – повне відновлення функції оперованої кінцівки, 92 бали за Harris hip score, причому оцінку знижено через лівий кульшовий суглоб. Рентгенологічно – розташування ендопротеза коректне (рис. 7).

Хвора Г., 73 роки, пенсіонер, надійшла в ЦТО м. Чернівці 14.01.11 р. з діагнозом: закритий

міжвертлюговий перелом правої стегнової кістки зі зміщенням відламків (рис. 8). Після проведеного обстеження та підготовки 15.01.11 р. виконано тотальне цементне ендопротезування правого кульшового суглоба. Післяопераційний період проходив без ускладнень, виписана додому через дев'ять днів після операції. Оглянута через чотири та 12 місяців після операції. Клінічно – повне відновлення функції оперованої кінцівки, 90 ба-

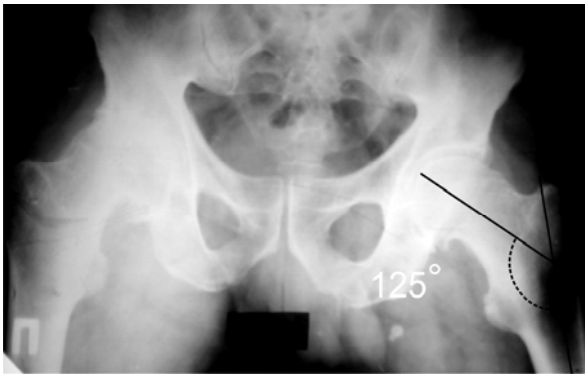


Рис. 8. Рентгенограма кульшових суглобів хворої Г. до операції

лів за Harris Hip Score, оцінка знижена через коксартроз зліва. Рентгенологічно – розташування ендопротеза коректне (рис. 9).

Висновки

1. Проведені порівняльні дослідження при хірургічному лікуванні 160 пацієнтів трьох клінічних груп дозволили виявити, що в першій (дослідній) клінічній групі середні значення суми показників за шкалою Harris Hip Score склали $84,94 \pm 2,28$, у той час як у другій та третій групах він складав відповідно $85,49 \pm 1,55$ та $82,39 \pm 2,56$. Статистично достовірної різниці не виявлено. Проте середній вік пацієнтів у першій клінічній групі на 9,99 року більший, ніж у другій групі, і на 10,65 року більший, ніж у третій ($p < 0,05$).

2. Особливістю вивчення віддалених результатів за шкалою Harris Hip Score є те, що шкала враховує фізичну активність пацієнта, яка природно зменшується з віком. Зокрема, кількість балів, присвячених функціональним можливостям пацієнта, становить 47 зі 100. Отже, зважаючи на те, що середня сума показників в усіх трьох клінічних групах статистично не відрізняється, а середній вік пацієнтів першої клінічної групи більший, ніж у другій та третій клінічних групах, можна стверджувати про переваги запропонованого ендопротеза.

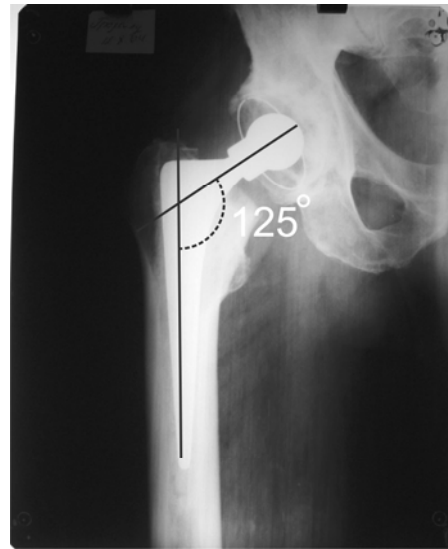


Рис. 9. Рентгенограма правого кульшового суглоба хворої Г. через 12 місяців після тотального цементного ендопротезування запропонованою конструкцією

Література

1. Васильчишин Я.М. Нова технологія ендопротезування кульшового суглоба / Я.М.Васильчишин, В.Л.Васюк // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Серія медицина. – 2007. – Випуск 32. – С. 34-39.
2. Патент України № 53583 А, МПК А61F 2/32 Пристрій для ендопротезування проксимальної частини стегнової кістки / Васильчишин Я.М., Рубленік І.М., Пішак В.П. [та ін.]. – опубл. 15.01.2003, Бюл. 1.
3. Патент України № 67686 А, МПК А61F 2/32 Пристрій для ревізійного ендопротезування проксимальної частини стегнової кістки / Рубленік І.М., Васильчишин Я.М., Білик С.В. – опубл. 15.06.2004, Бюл. 6.
4. Стан та перспективи ендопротезування суглобів / Г.В. Гайко, С.І. Герасименко, М.В. Полулях, В.П. Торчинський // Тези доповідей XIV з'їзду ортопедів-травматологів України. – Одеса, 2006. – С. 423-425.
5. Prevalence of primary and revision total hip and knee arthroplasty in the United States from 1990 through 2002 / Kurtz S., Mowat F., Ong K. [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 2005. – Vol. 87. – P. 1487-1497.
6. Wang C. Clinical outcome and patient satisfaction in aseptic and septic revision total knee arthroplasty / C. Wang, M. C. Hsieh, T.W. Huang // Knee. – 2010. – Vol. 11. – P. 45-49.

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Я.Н. Васильчишин

Резюме. Автором разработан и апробирован в клинических условиях усовершенствованный цементный эндопротез тазобедренного сустава с учетом вариабельности шеечно-диафизарного угла. При этом ножка эндопротеза с углом наклона 125° установлена у 22,64 % пациентов, с углом 135° – у 62,26 %, а с углом 145° – у 15,09 %.

Проведенные сравнительные исследования при хирургическом лечении 160 пациентов трех клинических групп показали, что хорошие результаты в первой (опытной) клинической группе средние значения суммы показателей по шкале Harris Hip Score составили $84,94 \pm 2,28$, а во второй и третьей группах он составил соответственно $85,49 \pm 1,55$ и $82,39 \pm 2,56$. Статистически достоверной разницы не найдено. Средний возраст пациентов в первой клинической группе на 9,99 лет больше чем во второй группе и на 10,65 лет больше чем в третьей ($p < 0,05$). Таким образом, несмотря на то, что в первой клинической группе средний возраст пациентов на 10 лет больше, отдаленные результаты статистически не уступают таковым во второй и третьей группах, что косвенно свидетельствует о преимуществах предложенного протеза.

Ключевые слова: эндопротезирование, тазобедренный сустав, отдаленные результаты.

OPTIMIZATION OF A HIP REPLACEMENT TECHNOLOGY

Y.M. Vasylchyshyn

Abstract. A new cemented hip prosthesis was designed and clinically probed which takes into consideration the neck-shaft angle variability. Femoral component with inclination angle of 125° was implanted in 22,64 % of patients, with angle 135° in 62,26 % cases, and 145° in 15,09 %. Follow-up results in 160 cases divided into three clinical groups showed mean Harris hip score in main group 84,94±2,28, whereas in two control groups 85,49±1,55 and 82,39±2,56. No statistically significant difference was found; however, mean age in the main clinical group was higher than in the control groups by 9,99 years and by 10,65 years, respectively ($p<0,05$). Therefore, regardless the fact that mean Harris hip score showed no significant difference in the three clinical groups while mean age in the main group was 10 years higher than in the control groups, conclusion about superiority of the designed prosthesis received indirect confirmation.

Key words: hip replacement, hip joint, follow-up results.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. А.Г. Іфтодій

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 7-12

Надійшла до редакції 27.10.2014 року

© Я.М. Васильчишин, 2014

УДК 616.24-002.5-085.281.221:612.017.1:616.441-002

А.О. Герман

ІНТЕРЛЕЙКІН-6 ПРИ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ ІЗ РІЗНОЮ ЧУТЛИВІСТЮ ДО ХІМІОПРЕПАРАТІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОКАЗНИКІВ ТИРЕОЇДНОГО ГОМЕОСТАЗУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У статті наведено результати дослідження ступеня порушення дисбалансу інтерлейкіну-6 залежно від рівня тиреоїдних гормонів, що встановлені на підставі аналізу обстеження 55 пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом легень зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів та 36 пацієнтів із хіміорезистентним туберкульозом легень (випадок-контроль) із застосуванням імуноферментного дослідження. Результати дослідження за-

свідчили, що у хворих незалежно від варіанта чутливості, визначається вірогідне зростання рівня інтерлейкіну-6, а в пацієнтів із порушенням тиреоїдного гомеостазу його рівень вірогідно нижчий ($p<0,05$) ніж у групах зі збереженою тиреоїдною активністю.

Ключові слова: туберкульоз легень, щитоподібна залоза, інтерлейкін-6, хіміорезистентність.

Вступ. Збільшення кількості хворих на хіміорезистентні форми туберкульозу (ХРТБ) у світі, і в Україні зокрема, становить неабияку епідеміологічну небезпеку. Резистентність мікобактерій туберкульозу та неспроможність імунної системи є основними причинами невдалого лікування туберкульозу легень (ТБЛ). Доведено, що запальна реакція при ТБЛ пов'язується із впливом на різні гомеостатичні системи організму цілому ряду універсальних медіаторів, серед яких особливого значення набувають інтерлейкіни (ІЛ), які контролюють процеси імунної та запальної реактивності [2]. Система ІЛ забезпечує узгоджену дію імунної, ендокринної та нервової систем організму у відповідь на стресову реакцію. Основними продуцентами при ТБЛ є Т-клітини та активовані макрофаги, а також (у тій чи іншій мірі) інші види лейкоцитів, ендотеліоцити посткапілярних венул, тромбоцити і різні типи резидентних стромальних клітин [2,3]. ІЛ пріоритетно діють у вогнищі запалення і на території реагуючих лімфоїдних органів, виконуючи, у

підсумку, цілий ряд захисних функцій [7]. До найбільш важливих факторів міжклітинної кооперації, що підсилюють ріст та диференціацію ефektorних клітин при ТБ, відносять ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18, ФНП- α , ІФ- γ .

У зв'язку із зазначеним вище, закономірно виникає необхідність аналізу якісного і кількісного складу найбільш значимих ІЛ при ТБЛ із різним характером чутливості до протитуберкульозних препаратів (ПТП), який може відображати ступінь вираженості локального і системного характеру запалення. Як показали наші дослідження, при ТБЛ змінюються показники периферичного тиреоїдного гомеостазу, тому ми вирішили дослідити рівень ІЛ-6 при цьому стані.

Мета дослідження. Оцінити показники ІЛ-6 при туберкульозі легень із різною чутливістю до протитуберкульозних препаратів залежно від показників тиреоїдних гормонів.

Матеріал і методи. Варіант дослідження: випадок-контроль. Усі пацієнти розподілені у дві клінічно-патогенетичні групи залежно від чутли-

© А.О. Герман, 2014

Таблиця

Вміст ІЛ-6 у пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності залежно від рівня тиреоїдних гормонів (M±m)

Показники	ПЗО (n=20)	Підгрупа 1А (n=33)	Підгрупа 1Б (n=22)	Підгрупа 2А (n=21)	Підгрупа 2Б (n=15)
ІЛ-6 (пг/мл)	1,708±0,015	17,01±1,39 p<0,05 p ₁ <0,05	9,56±2,29 p<0,05	12,37±3,21 p<0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	6,49±2,03 p<0,05 p ₄ <0,05

Примітка. Р – ступінь вірогідності різниці показників відносно ПЗО; p₁–ступінь вірогідності підгр.1А відносно підгр.1Б; p₂–ступінь вірогідності підгр.2А відносно підгр.2Б; p₃–ступінь вірогідності підгр.1А відносно підгр.2А; p₄–ступінь вірогідності підгр.1Б відносно підгр.2Б

вості до ПТП та функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ). До групи 1 (55 осіб) увійшли пацієнти із ТБЛ зі збереженою чутливістю до ПТП, які, залежно від рівня тиреоїдних гормонів, розподілені на такі підгрупи: 1А (33 особи) – без порушення тиреоїдного гомеостазу та 1Б (22 особи) – пацієнти з порушенням тиреоїдного гомеостазу на тлі високого вмісту вільного трийодтироніну та низьких значень вільного тироксину. До групи 2 (36 осіб) увійшли хворі на ТБЛ з наявністю резистентності до ПТП. Підгрупа 2А (21 особа) – зі збереженою функцією ЩЗ та 2Б (15 осіб) – пацієнти з порушенням тиреоїдного гомеостазу. Групу практично здорових осіб (ПЗО) становили 20 осіб. Вік пацієнтів коливався в межах 30-57 років, переважала чоловіча стать.

ІЛ-6 у пацієнтів оцінений шляхом визначення його рівня у плазмі крові за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі імуноферментних реакцій "Sunrise" (Tecan, Австрія), автоматичний промивач ELx50 (США), термошейкер "Biosan" (Австрія). Рівні ІЛ-6 у плазмі крові визначали з використанням набору реагентів «Інтерлейкін-6-ІФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія) з показниками нормальних величин 0-10 пг/мл. Визначення проводилися згідно з інструкціями за стандартними методиками.

Статистична обробка даних проведена за допомогою статистичної програми "STATISTICA 13" (StatSoftInc., USA). Для даних, що відповідають нормальному розподілу, визначали середню арифметичну величину вибірки (M) стандартного відхилення (s) і стандартної похибки (m), максимальне і мінімальне значення. Достовірність різниці між отриманими даними оцінювали за критерієм Спірмена. За достовірну приймали різницю при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення.

В усіх групах обстежуваних хворих із ТБЛ відмічено підвищення кількості ІЛ-6 порівняно з ПЗО (див. табл.). Зростання рівня ІЛ-6 у підгр.1А та 1Б відносно показників ПЗО (у 9,96 раза, p<0,05 та 5,59 раза, p<0,05) свідчить на користь системного характеру запальної реакції, оскільки при ТБЛ цей ІЛ, що синтезується макрофагами, відіграє ключову роль у розвитку запалення та імунної відповіді на інфекційний чинник чи тканинне пошкодження, регулює процеси дозрівання клі-

тин, що продукують антитіла, і саму продукцію імуноглобулінів, сприяє індукції синтезу багатьох гострофазових білків і, зокрема, фібриногену, С-реактивного білка [6]. Оскільки ІЛ-6 володіє здатністю гальмувати синтез таких прозапальних цитокінів, як ІЛ-1β та ФНП-α, то зростання його рівня при ТБЛ із порушенням тиреоїдного гомеостазу, а саме з низьким вмістом вільного тироксину та високим вмістом вільного трийодтироніну, є компенсаторною реакцією.

Показник вмісту у крові ІЛ-6 у підгр.2А та 2Б відносно такого у ПЗО є достатньо високим (у 7,24 раза, (p<0,05) та у 3,79 раза, (p<0,05)). Рівень ІЛ-6 у підгр.1А відносно підгр.2А зростав у 1,38 раза, (p<0,05), у підгр.1Б відносно підгр. 2Б був вищим у 1,47 раза, (p<0,05). Низькі значення рівня ІЛ-6, зокрема в пацієнтів із порушенням тиреоїдного гомеостазу, що відповідають за направленість руху нейтрофілів у вогнище запалення при ТБЛ, можуть призводити до хронічного носійства внутрішньоклітинної інфекції та торпідного перебігу запального процесу [1,4], що погано піддається етіотропній терапії та, ймовірно, може сприяти формуванню клінічно тяжкодіагностованого автоімунного тиреоїдиту, який у більшості випадків [3,5] є основою формування субклінічного гіпотиреозу при ТБЛ, оскільки зниження продукції ІЛ-6 може порушувати проліферацію і диференціацію інтратиреоїдних В-лімфоцитів [6].

Висновок

1. Рівень ІЛ-6 зростав у хворих на чутливий і хіміорезистентний туберкульоз легень без порушення тиреоїдного гомеостазу відносно групи практично здорових осіб відповідно у 9,96 та 7,24 раза, p<0,05, що може бути компенсаторною реакцією моноцитарно-макрофагальної ланки на активатори запалення.

2. При порушенні тиреоїдного гомеостазу, найнижчим рівень ІЛ-6 є при хіміорезистентному туберкульозі легень, і цей показник є вірогідно нижчим ніж у пацієнтів без порушення тиреоїдного гомеостазу в 1,47 раза, p<0,05.

Перспективи подальших досліджень. Намітити й обґрунтувати шляхи фармакологічної корекції виявлених змін імуноцитокінової регуляції залежно від рівня тиреоїдних гормонів у

хворих на чутливий і резистентний туберкульоз легень.

Література

1. Герман А.О. Функціональний стан щитоподібної залози при туберкульозі легень – сучасний стан проблеми / А.О. Герман, Л.Д. Тодоріко, А.В. Бойко // Бук.мед. вісник. – 2012. – № 3. – С. 132-135.
2. Скрягина Е.М. Характеристика Т- и В- лимфоцитов у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Е.М. Скрягина // Иммунопатол., аллергол., инфектол. – 2008. – № 4. – С. 49-55.
3. Тодоріко Л.Д. Особливості цитокинової регуляції та кооперації при ХОЗЛ у літньому та старечому віці залежно від функціональної активності щитоподібної залози та рівня кортизолу / Л.Д. Тодоріко // Пробл. старіння і довголіття. – 2009. – № 2. – С. 230-239.
4. Чернушенко К.Ф. Імунологічні методи у діагностиці туберкульозу / К.Ф. Чернушенко // Лаб. діагност. – 2005. – № 2 (32). – С. 61-66.
5. Шаповалов В.П. Роль цитокінів у локальній регуляції специфічного запалення у хворих на деструктивний туберкульоз легень / В.П. Шаповалов // Укр. пульмонол. ж. – 2006. – № 2. – С. 53-55.
6. Millingtonetal K.A. Dynamic relationship between IFN- γ and IL-2 profile of Mycobacterium tuberculosis-specific T Cells and antigenload / K.A. Millingtonetal // J. Immunol. – 2007. – Vol. 178, № 8. – P. 5217-5226.
7. Endocrine and cytokine responses in humans with pulmonary tuberculosis / A. Rey, C.V. Mahual, V.V. Bozza [et al.] // Brain, Behavior, and Immunity. – 2007. – № 21. – P. 171-179.

УРОВЕНЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 ПРИ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ С РАЗЛИЧНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ХИМИОПРЕПАРАТАМ ЗАВИСИМО ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Герман

Резюме. В статье приведены результаты исследования степени нарушения дисбаланса интерлейкина-6 в зависимости от уровня тиреоидных гормонов, которые установлены на основании анализа обследования 55 пациентов с впервые диагностированным туберкулезом легких с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам и 36 пациентов с химиорезистентным туберкулезом легких (случай-контроль) с применением иммуноферментного исследования. Результаты исследования показали, что у больных с сохраненной секрецией щитовидной железы, независимо от варианта чувствительности, определяется вероятный рост уровня интерлейкина-6, а у пациентов с нарушением тиреоидного гомеостаза его уровень вероятно ниже ($p < 0,05$), чем в группах с сохраненной тиреоидной активностью.

Ключевые слова: туберкулез легких, тиреоидная активность, щитовидная железа, интерлейкин-6, химиорезистентность.

FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE THYROID GLAND, THE THYROTROPIC FUNCTION OF THE HYPOPHYSIS AND THE LEVEL OF CORTISOL IN PATIENTS WITH NEW-ONSET PULMONARY TUBERCULOSIS DEPENDING ON THE CLINICAL FORMS

A.A. Herman

Abstract. The degree of disbalance of interleukin-6, depending on the functional activity of the thyroid gland, has been studied on the basis of a survey of 55 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis with preserved sensitivity to anti-TB drugs and 36 patients with drugresistent pulmonary tuberculosis (case-control) using ELISA research. Results of the study showed that patients with preserved thyroid secretion, regardless of the variant of the sensitivity an increase of interleukin-6 can be observed, and in patients with disorder of thyroiyd homeostasis its level is significantly lower ($p < 0,05$) than in the group with preserved thyroid activity.

Key words: pulmonary tuberculosis, thyroid activity thyroid gland, interleukin-6, resistance.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 12-14

Надійшла до редакції 07.10.2014 року

УДК 618.34/36-008.64:618.3

О.К. Головачук

**ЕХОГРАФІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ЕМБРІОНА У
ВАГІТНИХ ГРУПИ РИЗИКУ З ГЕНІТАЛЬНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У статті представлені ехографічні особливості розвитку ембріона у вагітних з генітальними інфекціями. У ранні терміни гестації проведена оцінка ультразвукових критеріїв розвитку ембріона: оцінка структур ембріона, показників серцевої діяльності, наявності ретрохоріальної гематоми, ознак внутрішньоутробного

інфікування плода. Це дало можливість оцінити перебіг вагітності і можливість розвитку плацентарної дисфункції у вагітних із генітальними інфекціями.

Ключові слова: ембріон, брадикардія, тахікардія, плідне яйце.

Вступ. Незважаючи на значну кількість наукових робіт, спрямованих на вивчення етіопатогенезу плацентарної дисфункції, ця проблема й досі залишається однією з найбільш складних серед акушерської патології. На сьогодні існує багато методик діагностики та лікування плацентарної дисфункції у вагітних із застосуванням широкого кола препаратів [1]. Але незважаючи на це, частота даної патології продовжує зростати, залишаючись провідною патогенетичною ланкою репродуктивних невдач. Саме тому подальше вивчення тих складних та мультисистемних процесів, що відбуваються в організмі жінок, із проявами плацентарної дисфункції на тлі генітальних інфекцій вже в ранні гестаційні терміни, особливостей формування фетоплацентарного комплексу, є актуальним і сприятиме зменшенню частоти акушерської та перинатальної патології [2]. Тому дослідження ехографічних змін у вагітних із генітальними інфекціями в ранні терміни гестації має важливе прогностичне значення [3, 4].

Мета дослідження. Дослідити особливості розвитку вагітності на тлі плацентарної дисфункції у вагітних із генітальними інфекціями.

Матеріал і методи. Для виконання поставленої мети проведено ультразвукове дослідження 50 вагітних із генітальними інфекціями.

Вік обстежених становив від 20 до 39 років. Супутні захворювання спостерігались у 15 жінок (30 %), анемія I ступеня у 22 жінок (44 %), дифузний зоб I ступеня – у трьох жінок (6 %), хронічний гастро дуоденіт – у п'яти жінок (10 %), хронічний пієлонефрит – у трьох жінок (6 %). Ретроспективний аналіз показав, що у вагітних досліджуваної групи в 87 % спостерігались явища загрози переривання вагітності та в 53 % – у попередніх вагітностях. У всіх досліджених вагітних в анамнезі були мимовільні викидні в терміні до 13 тижнів, а також у 13,5% – пізні мимовільні викидні в терміні 22-25 тижнів. У 34,5 % жінок вагітність супроводжувалася кровомазанням у ранньому ембріональному періоді та частковим відшаруванням хоріона. У 15 % випадків у жінок в анамнезі були відмерлі вагітності в терміні до 10 тижнів.

З метою виявлення особливостей росту та розвитку плідного яйця в першому триместрі

вагітності під час ультразвукового дослідження проводилася оцінка структур ембріона, показників серцевої діяльності ембріона та оцінка об'єму ретрохоріальної гематоми.

Результати дослідження та їх обговорення.

При трансвагінальному ультразвуковому дослідженні у 20 (80 %) вагітних групи контролю візуалізація ембріона в порожнині плодового яйця відзначена в п'ять тижнів гестації. Після шести тижнів, при середньому внутрішньому діаметрі плодового яйця рівному 14 мм і більше, у всіх спостереженнях (25 жінок -100%) установлена наявність ембріона.

З моменту визначення ембріона в нашому дослідженні проводився вимір куприко-тім'яного розміру (КТР) і зіставлення його значень із терміном гестації. При цьому виявлено, що в 21 (84,0%) спостереженні розмір ембріона відповідав розрахованому термінові вагітності і середньому внутрішньому діаметрові плодового яйця. В інших 4(16,0%) жінок КТР відставав від очікуваного не більше ніж на шість днів, пропорційно діаметрові плодового яйця. Надалі при динамічному ультразвуковому дослідженні в цих спостереженнях відзначений адекватний приріст ембріометричних показників у відповідності з терміном гестації.

Таким чином, при фізіологічному плині вагітності КТР ембріона відповідає терміну гестації або відстає від нього не більше ніж на шість днів при наявності в анамнезі регулярного менструального циклу (27-30 днів).

Ехографічна оцінка даної екстраембріональної структури проводилася із 7-го тижня вагітності, з початку візуалізації гладенького і ворсинчастого хоріона.

При ультразвуковому дослідженні в I триместрі неускладненої вагітності хоріон відрізнявся гомогенною дрібнозернистою структурою середньої ехогенності з чітким рівним внутрішнім контуром плодової поверхності і розмитим із материнського боку. При цьому за період динамічного спостереження відзначений постійний ріст товщини хоріона, у середньому, на $1,0 \pm 0,3$ мм на тиждень.

Кореляційний аналіз показав наявність при нормальному перебігу вагітності сильного зв'язку



Рис. Корпоральне розташування ретрохоріальної гематоми об'ємом 26 мм

між збільшенням об'єму хоріальної, амніотичної порожнини і КТР ембріона ($r_1=0,94$; $r_2=0,87$). У свою чергу, КТР прямо пропорційно корелював із терміном гестації ($r_3=0,99$).

У середньому та пізньому фетальному періодах при проведенні ультразвукового дослідження встановлено, що в 7 (28%) випадках плацента розташовувалася на передній стінці матки, у 10 (40%) – на задній, у 5 (20%) – біля дна матки, у 3 (12 %) випадках – на одній із бокових стінок.

Функційний стан плаценти в багатьох випадках зумовлений ступенем її розвитку у відповідності з гестаційним терміном та збереженням компенсаторно-приспосувальних механізмів. Ультразвукова плацентометрія у вагітних контрольної групи протягом гестаційного періоду показала відповідність товщини плаценти гестаційній нормі у 86 % вагітних. Водночас у 2 (8 %) вагітних відмічено зменшення цього показника. "Товста" плацента мала місце в 1 (4,0 %) вагітної контрольної групи. Відповідність зрілості плаценти гестаційному терміну є одним із найбільш важливих умов забезпечення адекватного розвитку плода та його захисту. Ехоструктура плаценти відповідала терміну вагітності в 92 % спостережень. Передчасне дозрівання плаценти спостеріалося у 8 % випадків. Кількість навколоплідних вод, що є продуктом метаболічних процесів матері, плода і плодових оболонок відповідало нормі в 98 % спостережень. Лише у 2,0 % вагітних спостерігалось помірне багатоводдя.

Особливу увагу звертали на час візуалізації ембріона в порожнині плодового яйця в даній групі пацієнок, з огляду на дані, отримані при неускладненій вагітності. Так, у 22 (88 %) спостереженнях відзначена візуалізація ембріона при діаметрі плодового яйця 14 мм і більше, що відповідало шести тижням вагітності при наявності регулярного менструального циклу. Нами проведено ультразвукове обстеження 75 вагітних із генітальними інфекціями в другому та третьому триместрах вагітності.

При цьому в 74,6 % вагітних спостерігалася загроза переривання вагітності до 12 тижнів. З них у 24 (32 %) спостереженнях при ультразвуковому скануванні відзначене корпоральне розта-

шування гематоми, тоді як у 15 (20 %) пацієнок – супрацервікальне. При цьому розмір ділянки відшарування хоріона у 8 (10,6 %) спостереженнях становив не більше 20 мл (у середньому $14,7 \pm 2,9$ мл). В інших 16 (21,3 %) вагітних діагностований великий (більше 20 мл), об'єм ретрохоріальної гематоми в середньому $23,1 \pm 5,8$ мл (рис.).

При цьому скарги на мажучі кров'яністі виділення зі статевих шляхів протягом одного-двох днів пред'являли 14 (18,6 %) жінок із діагностованою ретрохоріальною гематомою. Разом з тим, 6 (8 %) пацієнок відмічали наявність періодично виникаючого тягнучого болю внизу живота. При цьому у всіх вагітних із зазначеними скаргами виявлялося підвищення тонуса матки при ультразвуковому дослідженні 1-2-го ступеня. В інших 4 (5,3 %) спостереженнях відзначалося сполучення зазначених симптомів. Зіставлення клінічних симптомів із даними ультразвукової ехографії в жінок із частковим відшаруванням хоріона дозволило виділити наступні особливості перебігу вагітності. Так, симптоми загрози викидня проявлялися болем внизу живота, що є найбільш характерним для корпорально розташованої гематоми. У свою чергу, супрацервікальне відшарування хоріона супроводжувалося переважно кров'янистими виділеннями зі статевих шляхів.

Крім того, аналіз перебігу і результату першого триместру вагітності виявив несприятливе прогностичне значення виявлення корпорального розташування гематоми на відміну від супрацервікального.

Так, у 7 (9,3 %) вагітних із вираженими симптомами загрозового переривання гематома локалізувалася в ділянці однієї зі стінок матки. У 3 (4 %) спостереженнях, що закінчилися мимовільним викиднем, відшарування хоріона знаходилося в ділянці проекції кореня пуповини (прикореневе розташування). У той же час, при супрацервікальній гематомі у всіх спостереженнях вагітність прогресувала. Таким чином, корпоральне розташування гематоми, у нашому дослідженні стало прогностично несприятливим фактором у відношенні подальшого перебігу вагітності. Окрім розташування, велике значення

мав об'єм ретрохоріальної гематоми. Аналіз результатів проведеного нами дослідження показував, що в 3 (4 %) спостереженнях, що завершилися мимовільним викиднем, об'єм гематоми перевищував 20 мл і складав від 26 до 35 мл. При цьому в однієї вагітної велика за об'ємом гематома (35 мл) розташовувалася в ділянці проекції кореня пуповини. Таким чином, при наявності субхоріальної гематоми в завдання ультразвукового дослідження варто включати оцінку місця розташування і розрахунок об'єму ділянки відшарування хоріона. Із 75 пацієток основної групи в 32 (42,6%) виявлені ехографічні особливості хоріона, які стосуються його структури.

Так, у 7 (9,3 %) спостереженнях візуалізувався хоріон неоднорідної ехогенності з ехонегативними включеннями невеликих розмірів. У шести вагітних при цьому відзначалося тютюнокуріння. В інших 19 (25,3 %) вагітних ехографічні особливості хоріона полягали в підвищенні ехогенності. При цьому його товщина упродовж дослідження не відрізнялася від значень контрольної групи.

Зменшення товщини хоріона діагностовано в однієї вагітної в терміні семи тижнів із вираженими ознаками загрози переривання і раннього токсикозу. На тлі гормональної терапії при повторному УЗД відзначена нормалізація товщини хоріона, а надалі - пролонгування вагітності до доношеного терміну.

Істотне збільшення товщини хоріона до 15 мм і нерівний контур його плодової поверхні зареєстровані в 9 і 10 тиж. вагітності у двох пацієток із ретрохоріальною гематомою, збільшенням жовткового мішка і раннім маловоддям. Конфлікту резус-фактора і групи крові між матір'ю і плодом нами не виявлено. У подальшому перебіг даної вагітності ускладнився загрозою переривання в II триместрі.

Усі випадки мимовільного викидня співвідносилися з нормальною товщиною і структурою хоріона. При вагітності, що нерозвивається, у двох спостереженнях у хоріоні поблизу материнської поверхні візуалізувалися анехогенні включення з чітким нерівним контуром.

Слід зазначити, що в усіх без винятку вагітних з ехографічно зміненим хоріоном паралельно реєструвалися зміни інших екстраембріональних утворень. Таким чином, ехографічні особливості хоріона, як правило, співвідносяться з іншими змінами плодового яйця і самостійно прогностичного значення не мають.

При проведенні УЗД у вагітних із проявами плацентарної недостатності в середньому і пізньому фетальному періодах встановлено, що фетометричні показники відповідали гестаційній нормі у 53(70,6 %) вагітних основної групи.

Локалізація плаценти впливає на ріст і розвиток плода. Вважається найбільш сприятливе розташування плаценти на задній стінці матки, де маткове кровопостачання найбільш інтенсивне (Сидорова І.З, Макарова І.О., 2011). Однак отри-

мані нами результати узгоджуються з даними, наведеними М.В. Медведєвим і Е.В. Юдіною (2010) про те, що при ПН плацента у два рази частіше розташовується на передній стінці матки, ніж на задній.

У пацієток основної групи – у 36 (48 %) спостереженнях розміщення плаценти діагностувалося на передній стінці, на задній – у 25 (33,3 %) та в 14 (18,65 %) – біля дна матки. У порівнянні з контрольною групою відповідно: на передній стінці – у 7 (28 %), на задній – у 10 (40 %), біля дна матки – у 5 (20 %), на боковій стінці – у 3(12 %) спостереженнях.

Функціональний стан плаценти багато в чому зумовлений ступенем її розвитку відповідно до гестаційного терміну і збереженні компенсаторно-приспосувальних механізмів.

Ультразвукова плацентометрія показала відповідність товщини плаценти гестаційній нормі в 56 (74,6 %) вагітних основної групи.

У той же час у 15 (20 %) вагітних основної групи відзначене зменшення цього показника. "Товста" плацента мала місце в 4 (5,3 %) вагітних основної групи. Відповідність зрілості плаценти гестаційному терміну є однією з найбільш важливих умов забезпечення адекватного розвитку плода і його захисту. Ехоструктура плаценти відповідала терміну вагітності в 25 (33,3 %) пацієток основної і в 20 (80 %) – контрольної групи. Передчасне дозрівання плаценти з високим ризиком перинатальних ускладнень, мало місце в 50 (66,6 %) випадках серед вагітних основної групи. У 44 (58,6 %) пацієток основної групи кількість навколоплідних вод, що є продуктом метаболічних процесів матері, плода і плодових оболонок, відповідало нормі. Порушення утворення і ресорбції амніотичної рідини, які багато дослідників вважають показником внутрішньоутробного страждання плода (Сидорова І.З Макарова І.О., 2011), в основній групі спостерігалось в 12 (16%) пацієток, у тому числі у 8(10,6%) - маловоддя, у 4 (5,3 %) – багатоводдя. Маловоддя в основному спостерігалось в пацієток, де вагітність ускладнена гестозом, анемією і екстрагенітальною патологією, що узгоджується з даними літератури про більш виражену гіпоксію плода при даному сполученні ускладнень вагітності. Нами проведено ультразвукове обстеження 75 вагітних із генітальними інфекціями в другому та третьому триместрах вагітності. При проведенні УЗД виявлено і діагностовано маркери внутрішньоутробних інфекцій. Найбільш часто маркери виявляли при мікст-інфекції бактеріальної і бактеріально – вірусної етіології, що представлено в таблиці 1.

Слід зазначити, що специфічності у виявленні маркерів нами не відмічено. Найбільш часті ультразвукові маркери внутрішньоутробного інфікування виявлялися при мікст-інфекції, причому при приєднанні вірусної інфекції частота ознак ураження амніотичної рідини та плацентарної тканини збільшувалася до 29,3 %. Частота і характер виявлених ехографічних змін навколоп-

Таблиця 1

Маркери внутрішньоутробних інфекцій за результатами УЗД

Групи вагітних / ознаки	Вагітні з Chlamydia trachomatis				Вагітні з Mycoplasma hominis				Вагітні з бактеріальною мікст-інфекцією				Вагітні з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією			
	II триместр		III триместр		II триместр		III триместр		II триместр		III триместр		II триместр		III триместр	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Багатоводдя	5	6,6	6	8	3	4	5	6,6	4	5,3	5	6,6	4	5,3	6	8
Маловоддя	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2,6	-	-	2	2,6
Гіперехоженість н/вод	10	13,3	15	20	4	5,3	6	8	9	12	10	13,3	8	10,6	10	13,3
Зміни в плаценті	15	20	18	24	6	8	8	10,6	15	20	27	36	15	20	22	29,3
Пієлоектазія	4	5,3	6	8	-	-	2	2,6	4	5,5	6	8	6	8	8	10,6

Таблиця 2

Частота виявлення синдрому затримки росту плода у вагітних основної групи

Обстежені вагітні	Вагітні з Chlamydia trachomatis	Вагітні з Mycoplasma hominis	Вагітні з бактеріальною мікст-інфекцією	Вагітні з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією
Кількість вагітних	2	4	9	7
Відсоток	2,6 %	5,3 %	12 %	9,3 %

лідних вод, плаценти та з боку внутрішніх органів плода визначається ступенем інфікування вагітної та характером виявленого збудника. При моноінфекції переважають зміни амніона і плаценти, що спостерігається до 17,3 % та 25,2 % відповідно при мікоплазмозній інфекції. При мікоплазмозній інфекції нами не відмічено структурних змін у плода. Рідко вони виявлялись і при наявності у вагітної Chlamydia trachomatis. Для мікст-інфекції характерно не тільки збільшення частоти ураження плаценти і оболонок, але й зміни з боку внутрішніх органів плода. У 18 (24 %) вагітних із мікст-інфекцією бактеріально-вірусної етіології нами виявлені разом з ураженням плаценти, багатоводдям і наявністю гіперехоженості навколоплідних вод у другому та третьому триместрах. У третьому триместрі ураження плаценти досягає 85 %. Частота ураження амніотичної рідини зростає з 41,3 у другому триместрі до 54,6 % у третьому триместрі, тобто в 1,3 раза. Отримані результати вказують на необхідність проведення специфічної терапії під час вагітності, що дозволяє елімінувати збудника і запобігти подальшому запальному ураженню елементів плідного яйця і плода. Особлива увага при ультразвуковому дослідженні зверталася на дані фетометрії. У 22 (29,3 %) вагітних із виявленою геніальною інфекцією і високим ризиком внутрі-

шньоутробного інфікування плода діагностований синдром затримки росту плода (СЗРП). Частота і терміни виявлення ультразвукових ознак СЗРП у вагітних основної групи представлені в таблиці 2. Як видно з представлених даних, у вагітних із виявленою мікст-інфекцією бактеріальною та бактеріально-вірусною етіології частота виявлення СЗРП більше у 2,7 раза порівняно з моноінфекцією.

Так, частота СЗРП при хламідійній інфекції становить 2,6 %, а при бактеріально-вірусній мікст-інфекції – 9,3 %. При аналізі термінів виявлення СЗРП відмічена тенденція до більш раннього формування зі зростанням ступеня інфікування вагітної. Так, при хламідійній і мікоплазмозній інфекції СЗРП діагностується в доношені терміни вагітності (37-41 тиж.), при бактеріальній мікст-інфекції – 28-32 тиж., при бактеріально-вірусній мікст-інфекції – 24-27 тиж.

При аналізі форми СЗРП, що діагностувалася при внутрішньоутробному інфікуванні плода нами відмічена наступна закономірність, що характерна для фетоплацентарної недостатності: чим раніше діагностовано СЗРП, тим частіше вона представлена симетричною формою.

Таким чином, у вагітних із виявленою мікст-інфекцією бактеріально-вірусною етіології частота виявлення СЗРП симетричної форми становить

58,1 % і поєднується з іншими ультразвуковими маркерами інфікування плода.

При аналізі отриманих даних видно, що у вагітних групи високого ризику внутрішньоутробного інфікування плода переважно виявлялося СЗРП I ступеня. Однак зі зростанням вірулентності збудників ступінь тяжкості СЗРП зростає, і при бактеріальній та бактеріально – вірусній мікст –інфекції найчастіше діагностується СЗРП II ступеня (57,1 % та 55,5 % відповідно).

Висновки

1. У вагітних високого ризику внутрішньоутробного інфікування плода характерні значні морфологічні та структурні зміни плаценти, плода, які можуть бути охарактеризовані як ехографічний симптомокомплекс внутрішньоутробного інфікування плода.

2. Підвищення частоти виявлення одного з клінічних проявів фетоплацентарної недостатно-

сті – синдрому затримки росту плода – при мікст-інфекції свідчить не тільки про порушення морфології та функційного стану плаценти, але й суттєвих метаболічних змінах в організмі плода. Це свідчить про пряму пошкоджуючу дію збудників та їх токсинів на тканини плода, що розвивається.

Література

1. Грищенко В.І. Актуальні проблеми сучасної перинатології / В.І. Грищенко, М.О. Щербина, О.В. Мерцалова // Бук. мед. вісник. – 2011. – Т. 1, № 2-3. – С. 3-7.
2. Бурлака О.В. Рання пренатальна діагностика плацентарної недостатності при звичному невиношуванні вагітності / Бурлака О.В.: автореф. дис... на здобуття наук. ступ. канд. мед.наук. – К., 2012. – 15 с.
3. Маркін Л.Б. Біофізичний моніторинг плода / Маркін Л.Б., Венцковський Б.М., Воронін К.В. – Львів: Світ, 2014. – 68 с.
4. Nyakas C. Hypoxia and brain development / C. Nyakas, V. Buwulda, P.D.M. Luiten // Prog. Neurobiol. – 2012. – № 49 (1). – P. 1-51.

ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭМБРИОНА У БЕРЕМЕННЫХ ГРУППЫ РИСКА С ГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

О.К. Головачук

Резюме. В статье представлены эхографические особенности развития эмбриона у беременных с генитальными инфекциями. В ранние сроки гестации проведена оценка ультразвуковых критериев развития эмбриона: оценка структур эмбриона, показателей сердечной деятельности, наличия ретрохориальной гематомы. Это дало возможность оценить прогноз беременности и возможность развития плацентарной дисфункции.

Ключевые слова: эмбрион, брадикардия, тахикардия, плодное яйцо.

ECHOGRAPHIC PECULIARITIES OF EMBRYONAL DEVELOPMENT IN PREGNANT WOMEN OF THE GROUP RISK WITH GENITAL INFECTION

О.К. Holovachuk

Abstract. The article presents the echographic features of embryonal development in pregnant women with genital infections. The estimation of ultrasonic criteria of development of embryo was conducted in the early terms of gestation: estimation of structures of the embryo, cardiac performance indicators, presence of retrochorionic haematoma. It enabled to estimate the prognosis of pregnancy and possibility of development of placenta disfunction.

Key words: embryo, bradycardia, tachycardia ovum.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.М. Юзько

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 15-19

Надійшла до редакції 12.11.2014 року

УДК 577.152.27-591.41:591.39-613.842.

*Т.В. Горбач, В.Ю. Юнусов, С.Н. Мартынова***УРОВЕНЬ ИНТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА И ЭЛАСТИЧНОСТЬ СОСУДОВ
НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫСЯТ–ПОТОМКОВ КРЫС, ПОДВЕРГАВШИХСЯ
ДЕЙСТВИЮ ТАБАЧНОГО ДЫМА**

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. В работе изучено влияние различных вариантов пассивного «табакокурения» крыс-родителей на показатели перекисного окисления липидов в сыворотке крови, содержание коллагена и эластина в сосудах. Установлено, что при «табакокурении» родителей возрастает концентрация ТБК-активных продуктов и молекул средней массы в сыворотке крови новорожденных крысят, что свидетельствует о токсическом действии

компонентов табачного дыма на плод. Выявлено значительное снижение эластина и увеличение коэффициента коллаген/эластин в аорте и бедренной артерии крысят, наиболее выраженные изменения отмечаются в случае «табакокурения» обоих родителей.

Ключевые слова: крысы, «табакокурение», сосуды, эластин, коллаген, перекисное окисление липидов.

Введение. Проблема снижения перинатальной заболеваемости и смертности – одна из главных медицинских проблем всех стран мира. За последнее десятилетие в Украине резко ухудшилась демографическая ситуация и при этом сохраняются высокие показатели осложнений перинатального периода, поэтому чрезвычайно актуальным как для науки, так и для практического здравоохранения является изучение механизма влияния повреждающих факторов в системе мать-плацента-плод [1]. Среди этих факторов важное значение занимает табакокурение (пассивное и активное) родителей. Общеизвестен факт широкого распространения табакокурения среди молодежи, причем высока доля курящих и среди беременных. Действие ингредиентов табачного дыма на сосуды активных курильщиков достаточно хорошо изучено, табакокурение названо основным этиологическим фактором атеросклероза у молодых пациентов [5]. Менее изучено влияние пассивного табакокурения. О влиянии табачного дыма на сосуды плода практически ничего не известно. В отдельных работах изучается состояние сосудов у детей разного возраста, рожденных курящими матерями. Обнаружено, что табакокурение матерей приводит к развитию эндотелиальной дисфункции у детей, значительному снижению продукции вазодилататора – оксида азота [10]. В то же время установлен факт проницаемости плаценты для большинства токсических компонентов табачного дыма и накопления их в амниотической жидкости [11]. В связи с этим изучение влияния табакокурения родителей на сосуды плода является чрезвычайно актуальным.

Кровообращение – важнейший фактор адаптации органов к меняющимся условиям внешней и внутренней среды. Артериальная система обладает двумя важными взаимосвязанными функциями: 1) доставка адекватного количества крови от сосудов к периферическим тканям, 2) демпфирование колебаний артериального давления, обусловленных интермиттирующим желудочковым выбросом [11]. Нарушение проводящей функции

артерий – фактор риска патологии сердечно-сосудистой системы [11]. Механические свойства кровеносных сосудов обуславливаются, главным образом, свойствами средней сосудистой оболочки, состоящей из коллагена, эластина и гладких мышечных волокон. Сложные взаимодействия между эластическими, коллагеновыми и гладкомышечными волокнами определяют особенности изменения формы и напряжения артериальной стенки и комбинацию этих величин [11]. Сосудистая эластичность определяется взаимодействием между устойчивыми и динамическими изменениями структурных и клеточных элементов сосудистых стенок. Эти сосудистые изменения находятся под влиянием гемодинамики и «внешних» факторов, таких как гормоны, липиды, оксид азота, уровень глюкозы. При низких величинах напряжений или растяжений нагрузка ложится преимущественно на эластический матрикс, при высоких – на коллагеновые волокна, при средних – зависимость «растяжение» – «расслабление» определяется степенью вовлечения коллагеновых волокон [7]. Поэтому при оценке степени эластичности сосудов, которая приобрела в последнее время клинично-прикладное значение, важным показателем является содержание эластина и коллагена в сосудах. Установлено, что увеличение соотношения коллаген/эластин приводит к повышению сосудистой жесткости [6]. Синтез коллагена и эластина регулируется металлопротеиназами, эндотелином, альдостероном, ангиотензином-2, оксидом азота, продуктами перекисного окисления липидов [12]. Причины, приводящие к ухудшению выработки эластина в тканях, разнообразны – образ жизни, экологические факторы, старение, алкоголь, курение [8]. Снижение синтеза эластина приводит к увеличению жесткости сосудов, что является причиной нарушения кровоснабжения тканей и, как следствие, развития метаболических нарушений. Содержание эластина и коллагена в сосудах плода при разных вариантах табакокурения родителей не изучалось.

Цель исследования. Изучить содержание эластина, коллагена и продуктов перекисного окис-

сления липидов (как фактора, влияющего на их синтез) в бедренной артерии новорожденных крысят при пассивном табакокурении их родителей.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 3-месячных крысах линии Вистар, содержащихся в стандартных условиях вивария. При проведении экспериментов придерживались правил обращения с животными в соответствии с международными принципами Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» «Общих этических принципов экспериментов на животных», Устава Украинской ассоциации по биоэтике, норм GLP (1992) и типового положения по вопросам этики, регламентированного приказом МОЗ Украины от 23 сентября 2009 г. по № 690. Крысы были разделены на группы: контрольная (К), «курили» только самки (М), «курили» самки и самцы (МО), 4) «курили» только самцы (О). Моделирование пассивного табакокурения осуществлялось путем помещения крыс в специально сконструированные камеры, достаточные по объему для свободного перемещения, в которые распределялся табачный дым от сигарет «Прилуки». Животные выдерживались в камере на протяжении 15 минут ежедневно: самки – за месяц до беременности и на протяжении вынашивания, самцы – 1 месяц до спаривания. Контрольная группа животных такого же возраста помещалась в камеру ежедневно на 15 минут, но без распределения табачного дыма, согласно схеме для животных опытных групп. Новорожденные крысята выводились из эксперимента путем декапитации. Брели образцы крови. Извлекали аорту и фрагмент бедренной артерии. Сосуды отмывали от крови охлажденным физиологическим раствором, замораживали жидким азотом, измельчали до порошкообразной консистенции, готовили гомогенаты в 0,32 М трис-НС1 буфере. В сыворотке крови определялось содержание молекул средней массы (МСМ), ТБК-активных продуктов спектрофотометрическими методами [2, 3, 9]. В гомогенатах сосудов определяли содержание эластина- иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов фирмы Bender-med System (Австрия), коллагена – спектрофотометрическим методом (по оксипролину) [4].

Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью пакета программ «Statistica v. 6.1.478» и «Origin 6.0», используя критерии Стьюдента-Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение. Как указывалось выше, на синтез коллагена и эластина в тканях влияет ряд факторов, среди которых важная роль отводится компонентам внешней среды. В условиях нашего эксперимента такими факторами являются токсические компоненты табачного дыма и продукты их метаболизма, попадающие в организм плода из материнской крови. Никотин, тиоцианит, бензопрен и другие компоненты табачного дыма легко проникают через плаценту, концентрация их у плода чаще всего выше, чем у матери, так как плод получает никотин и другие компоненты не только из крови матери, а легко всасывает их через кожу и ЖКТ из амниотической жидкости [10]. Как известно, степень токсической нагрузки на организм характеризует уровень молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови. Определение их содержания в крови новорожденных крысят показало, что у крысят всех опытных групп (кроме группы 4) достоверно повышена концентрация МСМ, по сравнению с уровнем у крысят контрольной группы (табл. 1), что свидетельствует о высокой степени токсической нагрузки. Известно, что все токсические соединения активируют в организме человека и животных продукцию реактивных форм кислорода и, вследствие этого, – процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Так как известен факт влияния продуктов ПОЛ на синтез коллагена и эластина, нам представлялось необходимым изучение содержания продуктов ПОЛ (малонового альдегида и диеновых конъюгатов) в сыворотке крови новорожденных крысят. Данные исследования приведены в таблице 1.

Как видно из полученных нами данных, у потомков крыс, подвергавшихся пассивному табакокурению, значительно повышено содержание продуктов ПОЛ, по сравнению с их уровнем у крысят контрольной группы. Отсутствуют изменения только у потомков группы «О», где «курили» только самцы, что, по-видимому, связа-

Таблица 1

Содержание молекул средней массы и продуктов ПОЛ в сыворотке крови новорожденных крысят – потомков «курящих» родителей

Группы Крысят	Молекулы средней массы (у.е)		Малоновый альдегид (мкмоль/л)		Диеновые конъюгаты (мкмоль/л)	
	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы
К, n=15	0,087±0,004	0,077±0,003	1,68±0,09	2,11±0,11	44,27±1,12	49,68±1,77
М, n=15	0,321±0,011 p<0,001	0,344±0,016 p<0,001	4,27±0,17 p<0,001	5,78±0,27 p<0,001	82,68±3,11 p<0,001	86,79± p<0,001
О, n=15	0,092±0,004 p>0,05	0,082±0,002 p>0,05	2,03±0,18 p>0,05	2,46±0,19 p>0,05	45,07±2,00 p>0,05	52,08±2,49 p>0,05
МО, n=15	0,389±0,019 p<0,001	0,411±0,025 p<0,001	4,79±0,22 p<0,001	6,34±0,28 p<0,001	88,32±3,22 p<0,001	94,48±3,64 p<0,001

Примечание. p – достоверность отличия показателя с контрольной группой

Таблица 2

Содержание коллагена и эластина в аорте новорожденных крысят в норме и при разных вариантах «табакокурения» родителей

Группы крысят	Коллаген (мг /г массы)		Эластин (мг /г массы)	
	Самки	Самцы	Самки	Самцы
Контрольная	250,68±11,24	278,32±13,25	419,37±12,65	466,51±10,62
Группа № 2	241,34±16,21 P>0,05	266,45±18,02 p>0,05	352,22±14,33 p<0,05	369,78±13,44 p<0,05
Группа №3	255,37±13,07 p>0,05	260,41±10,71 p>0,05	359,82±10,07 p<0,05	484,66±20,31 p>0,05
Группа № 4	239,77±14,52 p>0,05	265,34±11,55 p>0,05	345,72±4,38 p<0,05	352,07±10,21 p<0,05

Примечание. p – достоверность отличия показателя с контрольной группой

Таблица 3

Содержание коллагена и эластина в бедренной артерии новорожденных крысят в норме и при «табакокурении» родителей

Группы крысят	Коллаген (мг /г массы)		Эластин (мг /г массы)	
	Самки	Самцы	Самки	Самцы
К, n=15	117,48±11,22	130,45±14,45	295,39±12,21	316,65±10,77
М, n=15	106,71±10,12 p>0,05	115,56±16,28 p>0,05	215,11±11,02 p<0,02	221,08±12,42 p<0,02
О, n=15	119,34±15,08 p>0,05	138,22±17,11 p>0,05	265,47±15,52 p<0,05	337,70±25,07 p>0,05
МО, n=15	109,43±14,66 p>0,05	117,58±11,35 p>0,05	202,57±13,54 p<0,02	200,41±11,71 p<0,02

Примечание. p – достоверность отличия показателя с контрольной группой

но с отсутствием токсических компонентов табачного дыма в организме матери и, соответственно, плода. Однако, обращает на себя внимание факт, что все анализируемые показатели (содержание МСМ и продуктов ПОЛ) у потомков группы «О» все-таки имеют тенденцию к повышению, по сравнению с группой «К». Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что максимальное увеличение содержания продуктов ПОЛ отмечается у потомков обоего пола группы «МО»: концентрация малонового альдегида у самок увеличена в 2,9 раза, у самцов – в три раза, концентрация диеновых конъюгатов у потомков обоего пола повышена примерно в два раза. Более низкая степень повышения промежуточных продуктов ПОЛ (по сравнению с конечным продуктом МА), по-видимому, связана с высокой скоростью окисления. Конечно, активация процессов ПОЛ может быть вызвана стрессом при рождении и выявленная разница в изучаемых показателях объясняется разным уровнем стресс-стойкости. Однако степень повышения содержания продуктов ПОЛ соответствует степени изменений концентраций МСМ, т.е. величине токсической нагрузки на организм. В то же время и разная степень устойчивости к стрессу может формироваться под влиянием компонентов табачного дыма, действующих в процессе эмбриогенеза. Подтвержде-

нием этому является отсутствие достоверных изменений как в содержании МСМ, так и в концентрации продуктов ПОЛ у потомков обоего пола в группе № 3.

Как уже отмечалось, продукты ПОЛ влияют на синтез коллагена и эластина как непосредственно, так и через активацию синтеза провоспалительных цитокинов. Синтез коллагена и эластина регулируется матриксными металлопротеиназами (ММП), которые активируются под влиянием реактивных форм кислорода, гидроперекисей липидов, провоспалительных цитокинов [8]. ММП разрушают внутриклеточный матрикс, создавая менее эффективный коллаген и поврежденные молекулы эластина. Ранее проведенные нами исследования показали, что у новорожденных крысят – потомков «курящих» крыс увеличено содержание эндотелина-1, что приводит к повышению содержания (экспрессии гена) и активности индуцибельной NO-синтазы, ответственной за повышение содержания реактивных форм кислорода. Следовательно, ряд факторов может повлиять на эластичность сосудов крысят-потомков «курящих» родителей. Проведенные нами исследования показали, что в аорте и бедренной артерии крысят обоего пола при всех вариантах «табакокурения» их родителей снижено содержание эластина, по сравнению с его уров-

нем у крысят контрольной группы, за исключением потомков мужского пола группы 3 (табл. 2, 3).

Как видно из приведенных данных, у новорожденных крысят обоего пола всех опытных групп содержание коллагена соответствует его уровню в контрольной группе. Однако, соотношение коллаген/эластин увеличено (за счет снижения эластина) у крысят обоего пола всех опытных групп (кроме самцов группы № 3), что свидетельствует об увеличении жесткости сосудов у потомков при табакокурении родителей. Наиболее высокая степень изменений отмечается при «курении» обоих родителей (группа МО): соотношение коллаген/эластин у самок – $0,72 \pm 0,04$ против $0,60 \pm 0,03$ в контрольной группе, у самцов – $0,75 \pm 0,04$ против $0,59 \pm 0,02$. Такая же направленность изменений выявлена при изучении содержания коллагена и эластина в бедренной артерии новорожденных крысят (табл. 3).

Как видно из приведенных в таблице 3 данных, у новорожденных крысят – потомков «курящих» родителей достоверно снижено содержание эластина (кроме самцов группы О), по сравнению с контрольной группой, при содержании коллагена, соответствующем уровню в контрольной группе. Как видно из приведенных данных, наибольшая степень изменения эластичности сосудов (т.е. снижение концентрации эластина) отмечается у потомков женского пола при «курении» обоих родителей, наименьшая – при «курении» только самца (изменения выявлены только у потомков женского пола).

Данные нашего эксперимента показали, что «курение» родителей отражается только на синтезе эластина. Эластин – белок, похожий по строению с коллагеном. Общее для эластина и коллагена – большое содержание глицина и пролина. В эластине значительно больше валина и аланина и меньше глутаминовой кислоты и аргинина, чем в коллагене. В эластине большое количество аминокислотных остатков с неполярными боковыми группами, только в эластине есть десмозин и изодесмозин. По-видимому, снижение синтеза только эластина связано с дефицитом аминокислот, входящих в его состав. Известно, что токсические вещества табачного дыма влияют на способность плаценты пропускать питательные вещества в плод, никотин подавляет не только захват плацентарных аминокислот, но и их транспорт плоду (это происходит вследствие влияния на плацентарную холинэргическую систему) [11]. Можно предположить, что транспорт валина, аланина, аминокислот с неполярными боковыми группами нарушен в большей степени, чем других аминокислот, что, при увеличении экспрессии гена коллагена под влиянием регуляторных факторов, приводит к снижению синтеза эластина.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что компоненты табачного дыма, проникая через плаценту, оказывают токсическое действие на плод, о чем свидетельствует досто-

верное увеличение молекул средней массы в сыворотке крови новорожденных крысят. Следствием эндогенной интоксикации является активация ПОЛ (повышение ТБК-активных продуктов в сыворотке крови новорожденных крысят). В результате активации ПОЛ снижается синтез эластина и повышается коэффициент коллаген/эластин как в бедренной артерии, так и в аорте новорожденных крысят. Следует отметить, что изменения в большей степени выражены при пассивном табакокурении обоих крыс-родителей. В аорте снижение синтеза эластина более выражено у самок, в бедренной артерии – у самцов. Выявленные нами нарушения в соотношении коллаген/эластин свидетельствуют о повышении жесткости сосудов у новорожденных крысят-потомков «курильщиков», по сравнению с крысятами опытной группы. Полученные нами данные согласуются с литературными сведениями об исследованиях голландских врачей, обнаруживших при проведении УЗИ у 5-летних детей, матери которых курили во время беременности, утолщение и повышение жесткости сонных артерий.

Выводы

1. Пассивное «табакокурение» крыс приводит к увеличению содержания молекул средней массы, продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови новорожденных потомков, что свидетельствует о высокой токсической нагрузке во внутриутробном периоде.

2. Пассивное «табакокурение» крыс-родителей приводит к снижению содержания эластина как в аорте, так и в бедренной артерии потомков, что может стать причиной повышенной жесткости сосудов, особенно в случае «курения» обоих родителей.

Перспективы дальнейших исследований.

Полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют о том, что эластичность сосудов у потомков крыс-«курильщиков» может быть значительно уменьшена из-за значительного снижения синтеза эластина. Однако, нами проведено исследование на новорожденных крысятах, в дальнейшем онтогенезе могут включиться регуляторные механизмы, существенным образом влияющие на биосинтезы. Поэтому представляется необходимым провести аналогичные исследования на взрослых (3-месячных) и старых крысах – потомках курильщиков.

Литература

1. Беляев С.Г. Антенатальная охрана плода в условиях табакокурения супружеской пары: в помощь практическому врачу / С.Г. Беляев // Укр. мед. альманах. – 2009. – Т. 12, № 2. – С. 34-36.
2. Габрилян Н.И. Определение средних молекул скрининг-методом / Спектрофотометрическое определение содержания ГПЛ в плазме крови / Б.В. Гаврилов, М.Н. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-36.
3. Замарева Т.В. Метод определения коллагеновых белков по оксипролину. В кн.: Современные в биохимии / Под ред. академ. АМН СССР В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 262-264.

4. Зербино Д.Д. Системная патология сосудов в молодом возрасте: новая этиологическая теория – ксенобиотики как основной стимул поражения сосудов / Д.Д. Зербино // Укр. кардиол. ж. – 2008. – № 8. – С. 27-32.
5. Кочкина М.С. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение / М.С. Кочкина, Д.А. Затецгунов, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2005. – № 1. – С. 63-71.
6. Морман Д. Физиология сердечно-сосудистой системы / Пер. с англ., под ред. Р.В. Болдырева / Д. Морман, Л. Хеллер. – СПб.: Питер, 2000. – 350 с.
7. Неинвазивная диагностика нарушения эластических свойств артериальных сосудов / О.А. Миронова, И.Ф. Берестень, О.Р. Пестовская, Е.Я. Богданова // Электронный журнал ANGIOLOGIA.ru. – № 1, 2011.
8. Федорова Т.К. Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флюориметрии / Т.К. Федорова, Т.С. Коршунова, Э.Г. Ларская // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 25-28.
9. Хоценко А.А. Влияние табакокурения матерей на функциональное состояние эндотелия у детей / А.А. Хоценко // Медицина сьогодні і завтра. – 2008. – № 4. – С. 99-101
10. Heal S. Smoking during pregnancy may damage children's blood vessels / S. Heal // Pregnancy. – 2011. – Vol. 2. – P. 65-72.
11. Susan J. Ziemann. Mechanisms, Pathophysiology and Therapy of Arterial stiffness / Susan J. Ziemann, Vajtech Melenovsky, A. David // Arteriosclerosis, Thrombosis, and vascular Biology. – 2005. – Vol. 25. – P. 932-943.

РІВЕНЬ ІНТОКСИКАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ТА ЕЛАСТИЧНІСТЬ СУДИН НОВОНАРОДЖЕНИХ ЩУРЯТ – НАЩАДКІВ ЩУРІВ, ЯКІ ПІДЛЯГАЛИ ДІЇ ТЮТЮНОВОГО ДИМУ

Т.В. Горбач, В.Ю. Юнусов, С.М. Мартинова

Резюме. У роботі вивчено вплив різних варіантів пасивного «тютюнокуріння» щурів-батьків на показники перекисного окиснювання ліпідів у сироватці крові і вміст колагену й еластину в судинах. Установлено, що при «тютюнокурінні» батьків зростає концентрація ТБК-активних продуктів і молекул середньої маси в сироватці крові немовлят щурів, що свідчить про токсичну дію компонентів тютюнового диму на плід. Виявлено значне зниження еластину й збільшення коефіцієнта колаген/еластин в аорті й стегновій артерії щурят, найбільш виражені зміни відзначаються у випадку «тютюнокуріння» обох батьків.

Ключові слова: щури, «тютюнокуріння», судини, еластин, колаген, перекисне окиснення ліпідів.

ORGANISM'S INTOXICATION RATE AND ELASTICITY OF VESSELS IN NEWBORN RATS – OFFSPRINGS OF THE RATS, WHICH WERE EXPOSED TO THE ACTION OF TOBACCO SMOKE

T.V. Gorbach, V.Yu. Yunusov, S.N. Martynova

Abstract. The influence of passive tobacco smoking various variants by rats-parents on indices of lipid peroxidation in blood serum and content of collagen and elastin in vessels was studied. It was established that passive tobacco smoking of rats-parents led to elevation of TBA-active products and middle weight molecules in blood serum of newborn rats. It indicated the toxic action of tobacco smoke components on the fetus. The significant decrease in elastin amount and increase of collagen/elastin ratio in aorta and femoral artery of newborn rats were observed. The most noticeable changes were found in cases when both parents were „tobacco smokers”.

Key words: rats, tobacco smoking, blood vessels, elastin, collagen, lipid peroxidation.

National Medical University (Kharkiv)

Рецензент – доц. Н.П. Григор'єва

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 20-24

Надійшла до редакції 25.07.2014 року

УДК 616.717/718-089.1:541.64]-089.168.1-07

О.Г. Дудко

МЕТОДИКА ОЦІНКИ РЕЗУЛЬТАТІВ ПОЛІМЕРНОГО ОСТЕОСИНТЕЗУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У статті наведено методику оцінки найближчих та віддалених результатів полімерного остеосинтезу, визначено основні критерії оцінки, запропоновано бальну шкалу оцінки результатів. Проаналізовано досвід застосування фіксаторів, виготовлених із П-12 для остеосинтезу переломів кінцівок різних локалізацій, описано особливості клінічної та рентгенологічної картини, обгрунтовано доцільність КТ та МРТ дослід-

ження у віддалені терміни. Зазначена методика може застосовуватися для оцінки результатів остеосинтезу конструкціями, виготовленими з різноманітних металевих та інших конструкційних матеріалів.

Ключеві слова: біоінертні полімери, остеосинтез, поліамід-12, віддалені результати.

Вступ. Останнім часом значно зросла кількість оперативних втручань при лікуванні пошкоджень опорно-рухового апарату. Найбільш поширеним серед них є остеосинтез, методика і технології якого постійно удосконалюються. Упродовж останніх 50 років широкого застосування набули металеві конструкції для остеосинтезу кісткових фрагментів переломів кінцівок. На думку низки вчених, одним із напрямків подальшого розвитку остеосинтезу є застосування нових матеріалів для виготовлення фіксуючих конструкцій, у тому числі полімерів [1-4]. За своїми механічними властивостями та біосумісністю полімерні матеріали добре себе зарекомендували [5, 6]. У зв'язку з новизною даного напрямку, у вітчизняній та зарубіжній літературі немає чітко визначених критеріїв оцінки результатів полімерного остеосинтезу, у тому числі і віддалених. Недостатньо висвітлені особливості клінічних та рентгенологічних змін, що відбуваються в кістці ділянки імплантації полімерного матеріалу [7]. Фіксатори, виготовлені з поліаміду-12 (П-12), пройшли низку експериментальних лабораторних та біомеханічних досліджень [8] і впроваджені в клінічну практику на кафедрі травматології, ортопедії та нейрохірургії Буковинського державного медичного університету, починаючи з 1969 року [9].

Мета дослідження. Визначити клінічні та рентгенологічні критерії, розробити методику оцінки віддалених результатів полімерного остеосинтезу.

Матеріал і методи. Клінічно-рентгенологічне обстеження хворих після остеосинтезу переломів фіксаторами з П-12 стрілоподібної форми, гвинтами, циліндричними і конічними штифтами та болтами-стяжками проведено у 62 хворих у терміни 21-44 роки (рис. 1).

Серед обстежених у 29 пацієнтів були переломи верхньої кінцівки, що становило 46,8 %, у 33 пацієнтів (53,2 %) – нижніх кінцівок. Результати лікування простежені нами до 10 років у 61 пацієнта, до 25 років – у 48 осіб, у терміни до 40 років – у 18 осіб, 41-45 років – у трьох осіб.

Контрольну групу склали 58 осіб після металлостеосинтезу внутрішньо- і білясуглобних переломів, яким проведено остеосинтез конструкція-

ми, що за формою, розмірами та принципом фіксації відповідали полімерним конструкціям – це гвинти, спиці, дротяний серкляж, що широко застосовувалися на той час. Серед обстежених 16 осіб (27,59 %) оперовані з приводу переломів верхньої кінцівки, 42 особи (72,41 %) – переломів нижньої кінцівки.

Розроблена методика враховує клінічні та рентгенологічні критерії і є удосконаленням існуючої системи оцінки якості лікування, затвердженої Наказом МОЗ України № 41 від 30.03.94 р. Перевагою даної методики є можливість переведення якісних показників у кількісні, що дозволяє провести комплексну оцінку та порівняння між групами, оперованих фіксаторами, виготовленими з різних матеріалів. Для оцінки застосовано сім клінічних і три рентгенологічні критерії. Причому незадовільному результату присвоювалося 0 балів, задовільному – один бал, доброму – два бали (табл. 1). У подальшому бали отримані по кожному показнику, додавалися і оцінювалися сума балів як загальний результат. Сума балів від 15 до 22 відповідала доброму результату, від 8 до 14 – задовільному, від 0 до 7 балів – незадовільному. При цьому можливе як загальне оцінювання за повною сумою балів, так і порівняння за кожним критерієм окремо.

При проведенні рентгенологічного дослідження можливо застосовувати як аналогову, так і цифрову рентгенографію у двох стандартних проекціях. У найближчому післяопераційному періоді рентгенографія проводиться через 1, 3, 6, 12, 24 місяці після оперативного втручання, а у віддалені терміни – кожні 5-10 років.

Рентгенографія в найближчому і віддаленому післяопераційному періоді ставить перед собою різні завдання – якщо в першому випадку потрібно визначити наявність консолидації перелому, вираженість кісткової мозолі, правильне положення кісткових відламків, то у віддалені терміни слід визначити, як відбувається процес відновлення кісткової тканини даного сегмента, перебудова кортикального шару та кістково-мозкового каналу в ділянках діафізів, формування кісткової структури в метаепіфізарних ділянках.

У віддалені терміни, з метою більш об'єктивної оцінки стану кісткової тканини, зокрема її

щільності, наявності патологічно-змінених ділянок, відновлення кісткової структури, виявлення дегенеративно-дистрофічних змін у суглобах ділянки перелому ми рекомендуємо застосовувати КТ та МРТ.

Результати дослідження та їх обговорення.

Віддалені результати лікування хворих з переломами нижньої кінцівки після остеосинтезу фіксаторами з П-12 вивчалися в терміни 5, 10, 20, 30 і 40 років. При обстеженні загальне самопочуття хворих було задовільне, скарги на біль чи порушення функції кінцівки пацієнти не пред'являють, вісь кінцівки правильна, рухи в суглобах не обмежені. У ділянці операції відмічається білястий рубець, гладенький, рухомий, неспаяний з прилеглими тканинами, пальпується

ущільнення в місці виходу полімерного фіксатора, проте локальне запалення, больові чи якісь інші неприємні відчуття, пов'язані з ним, як правило, відсутні.

На комплексну бальну оцінку віддалених результатів хворих з переломами нижньої кінцівки значною мірою вплинули негативно такі рентгенологічні критерії, як наявність каналу з фіксатором, періостальні нашарування в ділянці виходу фіксатора, зокрема для хворих із переломами діафіза кісток гомілки цей показник був найвищий – $17,4 \pm 1,6$ бала, позитивно вплинули добрі клінічні показники – відсутність болю і збереження функції кінцівки. Також добрий клінічно-рентгенологічний результат відмічався у хворих після остеосинтезу кісточок гомілки – $16,1 \pm 1,2$

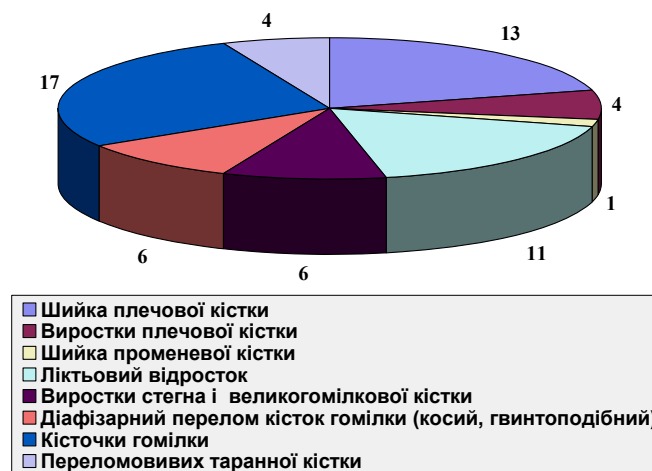


Рис. 1. Розподіл хворих, оперованих фіксаторами з П-12 за локалізацією переломів

Таблиця 1

Критерії оцінки наслідків лікування та їх бальна оцінка

	Бальна оцінка критеріїв		
	Добрі (2 бали)	Задовільні (1 бал)	Незадовільні (0 балів)
Клінічні критерії			
Біль у ділянці перенесеного перелому	Відсутня	Помірна	Виражена
Обмеження рухів	Незначне	Помірне	Виражене
Функція	Не порушена	Помірно порушена	Різко порушена
Наявність деформації	Відсутня	Помірна	Виражена
Вкорочення сегмента	Відсутнє	Незначне	Значне
Порушення чутливості	Відсутнє	Помірне	Виражене
Сила м'язів	Нормальна	Знижена	Різко знижена
Наявність нейродистрофічних порушень	Відсутні	Помірні	Виражені
Рентгенологічні критерії			
Наявність патологічно змінених ділянок	Відсутні	Помірні	Виражені
Остеоартроз суміжних суглобів	Незначний	Помірний	Виражений
Локальний остеопороз	Відсутній	Помірний	Виражений

Таблиця 2

Оцінка віддалених результатів остеосинтезу переломів із застосуванням полімерних та металевих фіксаторів

Локалізація перелому	Бальна оцінка
Хворі, оперовані фіксаторами з поліаміду-12	
Шийка плечової кістки, n=13	17,1±0,9
Виростки плеча, n=4	17,7±2,9
Ліктьовий відросток, n=10	17,4±0,4
Шийка променевої кістки, n=1	16,9
Виростки стегна, n=3	14,4±2,5
Виростки гомілки, n=3	11,4±1,8
Діафізарні, метафізарні переломи великого-м'якої кістки, n=7	17,4±1,6
Кісточки гомілки, n=16	16,1±1,2
Таранна кістка, n=4	8,3±1,6
Хворі, оперовані металевими фіксаторами	
Шийка плечової кістки, n=5	17,0±0,8
Виростки плеча, n=4	18,0±0,9
Ліктьовий відросток, n=7	18,0±0,6
Виростки стегна, n=2	14,7±2,1
Виростки гомілки, n=5	11,0±1,3
Діафізарні, метаепіфізарні переломи великого-м'якої кістки, n=15	17,8±0,7
Кісточки гомілки, n=20	17,1±0,8

бала. Результати ближче до задовільного отримано в пацієнтів із внутрішньо-суглобовими пошкодженнями колінного суглоба, зокрема після остеосинтезу виростків стегна – 14,4±2,5 бала та остеосинтезу переломів виростків великого-м'якої кістки – 11,4±1,8 бала, що, на нашу думку пов'язано з розвитком гонартрозу. Найнижчий результат відмічався в пацієнтів після остеосинтезу таранної кістки гвинтом із П-12, у середньому 8,3±1,6 бала (табл. 2).

Слід зазначити, що у всіх випадках при застосуванні полімерних матеріалів відбулося відновлення чіткої трабекулярної структури в ділянці метафізів та відновлення кортикального шару і кістково-мозкового каналу в ділянках діафізів. Цей процес, як правило, відбувається впродовж 12-24 місяців після оперативного втручання і в подальшому рентгенологічна картина в ділянці імплантації полімерних П-12 фіксаторів упродовж 5-45 років змінюється незначно, що вказує на високу біоінертність. Разом з тим слід зазначити наявність рентгенологічних змін, які навряд чи можна назвати фізіологічними, а саме наявність ділянки ущільнення, що оточує полімерний фіксатор та періостальні нашарування, які оточують місце входу і виходу полімерного фіксатора. На нашу думку, ці зміни пов'язані з наявністю стороннього тіла (полімерного гвинта) і не є наслідком токсичного чи будь-якого іншого місцевого негативного впливу даного полімеру. Цей факт також підтверджує відсутність будь-яких інших патологічно змінених ділянок в оперованому сегменті.

При оцінці віддалених результатів оперативного лікування переломів слід враховувати ряд наступних клінічних критеріїв (які можуть служити критеріями оцінки якості лікування у віддалені терміни):

- чи відновлюється анатомія кінцівки (симетрична довжина кінцівки, відсутність грубих деформацій, кутового зміщення);
- чи відновлена функція кінцівки (наявність контрактур, порушення чутливості, зниження м'язової сили, гіпотрофічні розлади, порушення координації рухів);
- наявність больових відчуттів (під час рухів у спокої), у ділянці перенесеного перелому, у місцях післяопераційних доступів, у ділянках уведення чи знаходження фіксуючої конструкції, у суглобах, що оточують даний сегмент;
- наявність косметичних дефектів (післяопераційні рубці тощо);
- психологічний фактор (занепокоєння з приводу наявності фіксуючої конструкції);
- можливість інфекційних чи запальних ускладнень у ділянці фіксуючої конструкції.

Крім того, враховуються рентгенологічні критерії:

- наявність грубих, зокрема, осьових деформацій (особливо при внутрішньо-суглобових переломах);
- завершеність консолідації, перебудова та структура кісткової тканини в ділянці перенесеного перелому;

- структура кісткової тканини пошкодженого сегмента, наявність патологічних утворень, періостальної реакції;
- КТ ознаки – щільність кісткової тканини в ділянці перенесеного перелому та даного сегмента (порівняно з контрлатеральною кінцівкою).

МРТ ознаки – відновлення структури кісткової тканини, наявність внутрішньокісткового набряку, наявність запалення м'яких тканин ділянки перелому та оточуючого суглоба, наявність патологічних утворень чи ділянок деструкції в місці консолидованого перелому та сегменті кінцівки.

Висновок

Запропонована методика оцінки віддалених результатів полімерного остеосинтезу враховує особливості користування ушкодженою кінцівкою в процесі повсякденної життєдіяльності, дозволяє оцінити стан кісткової тканини ділянки перелому, відновлення її структури і може застосовуватися для оцінки результатів остеосинтезу конструкціями виготовленими з різноманітних металевих та інших матеріалів. Методика дозволяє визначити анатомо-функціональний результат хірургічного лікування, рівень ускладнень не тільки в найближчий післяопераційний період, але й у подальші роки життя пацієнта.

Література

1. Асамов М.С. Экономическая эффективность применения композиционных материалов на основе поликапромида в травматологии и ортопедии / М.С. Асамов // Ортопедия, травматол. и протезир. – 2002. – № 3. – С. 137-138.
2. Тарасенко В. И. Возможности и перспективы использования углерод-углеродных имплантатов (УУКМ) в

- травматологии и ортопедии / В.И. Тарасенко, А.А. Тяжелов // 36. наук. праць XV з'їзду ортопедів-травматологів України. – Д.: Ліра, 2010. – С. 248.
3. Рамі М.А. Абу Хамде Самара. Експериментально-механічне обґрунтування використання вуглецевих імплантатів для лікування переломів довгих кісток пацієнтів похилого віку: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.21 «Травматологія і ортопедія» / Рамі М.А. Абу Хамде Самара. – Харків, 2003. – 16 с.
 4. Scott Moravek Copolymers of rac-Lactide and ε-Caprolactone: Conventional Copolymerization vs. Macroinitiator Copolymerization / Moravek Scott, Storey Robson // J. of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry. – 2009. – Vol. 46, № 4. – P. 339-345.
 5. Hongyan Tian Preparation, characterization and mechanical properties of the polylactide/perlite and the polylactide/montmorillonite composites / Tian Hongyan, Tagay Hideyuki // J. of Materials Science. – 2007. – Vol. 42, № 9. – P. 3244-3250.
 6. Bhardwaj Rahul Advances in the Properties of Polylactides Based Materials: A Review / Bhardwaj Rahul, Mohanty Amar K. // J. of Biobased Materials and Bioenergy. – 2007. – Vol. 1, № 2. – P. 191-209.
 7. Giovanni Serino Polylactide and polyglycolide sponge used in human extraction sockets: bone formation following 3 months after its application /Serino Giovanni, Rao Walter, Iezzi Giovanna, Piattelli Adriano // Clinical Oral Implants Research. – 2008. – Vol. 19, № 1. – P. 26-31.
 8. Дудко О.Г. Регенерація внутрішньосуглобових переломів при остеосинтезі полімерними гвинтами в експерименті / О.Г. Дудко, В.Л. Васюк, Г.Є. Дудко // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 52-57.
 9. Дудко Г.С. Медико-социальные и экономические аспекты хирургического лечения переломов полимерными и металлополимерными конструкциями / Г.С. Дудко, И.М. Рубленик // Сов. мед. – 1991. – № 12. – С. 43-45.

МЕТОДИКА ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОЛИМЕРНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА

А.Г. Дудко

Резюме. В статье описана методика оценки ближайших и отдаленных результатов полимерного остеосинтеза, определены основные критерии оценки, предложено бальную шкалу оценки результатов. Проанализирован опыт использования фиксаторов изготовленных из полиамида-12 для остеосинтеза переломов конечностей различных локализаций, описаны особенности клинической и рентгенологической картины, обосновано целесообразность использования КТ и МРТ исследования в отдаленные сроки. Данная методика может использоваться для оценки результатов остеосинтеза конструкциями, изготовленными из различных металлических сплавов и других конструкционных материалов.

Ключевые слова: полимеры, остеосинтез, полиамид-12, отдаленные результаты.

ESTIMATION METHODOLOGY OF POLYMERIC OSTEOSYNTHESIS OUTCOME

O.G. Dudko

Abstract. The paper presents the methodology of estimation of early and late outcome of polymeric osteosynthesis; basic criteria's of estimation were determined and the score system was introduced. The experience of use of fixation devices made of polyamide-12 for osteosynthesis of limbs fractures in different location was analyzed. The peculiarities of clinical and X-ray picture were described. Appropriateness of CAT and MRI investigation in late postoperative period was substantiated. The suggested methodology may be used for estimation of osteosynthesis results with devices made of various metal alloys and other constructive materials.

Key words: polymers, internal fixation, polyamide-12, late outcome.

Bukovinian state medical university (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Р.В. Сенютович

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 25-28

УДК 616.831.9-002.3-092:577.121.7

Д.А. Задирака, О.В. Рябоконт

КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ СТАНУ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА ГНІЙНІ МЕНІНГІТИ В ДИНАМІЦІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Запорізький державний медичний університет

Резюме. У роботі показано, що у хворих на гнійні менінгіти на тлі виражених клінічно-лабораторних змін має місце порушення прооксидантно-антиоксидантної регуляції зі зрушенням у бік активації вільнорадикального окиснення. У динаміці захворювання, через 7-10 діб загальноприйнятого лікування на тлі зменшення інтенсивності цефалічного й менінгеального синдромів, нормалізації показників ліквору та гемограми в більшо-

сті пацієнтів відбулося подальше зниження активності каталази та підвищення нітритів, показників спонтанної та індукованої окисної модифікації білків крові, які зберігалися й на момент виписки у хворих на гнійні менінгіти, порівняно зі здоровими людьми.

Ключові слова: гнійний менінгіт, прооксидантно-антиоксидантна регуляція, нітрити, каталаза, окисна модифікація білків.

Вступ. Гнійні менінгіти (ГМ) продовжують залишатися однією з проблем медичної науки та сучасної клінічної практики з причин тяжкості патології, високої частоти ускладненого перебігу та несприятливих наслідків хвороби [11, 13, 14].

При гострій інфекційній патології бактеріального генезу, зокрема при ГМ, формуються та наростають ендотоксикоз та оксидантний стрес, що супроводжується посиленням продукції кисневих радикалів і інших супероксидних сполук, джерелом яких можуть бути активовані макрофаги, моноцити, нейтрофіли, еозинофіли та інші клітини. Активні форми кисню інтенсифікують процеси пероксидації за рахунок гіперактивації оксиду азоту, окисної модифікації білків (ОМБ) і нуклеїнових кислот, порушуючи енергозабезпечення клітин та пригнічуючи функцію антиоксидантної системи. У цих умовах ініціюються некробіоз та апоптоз клітин, зокрема клітин фагоцитарного ряду, що має пряме відношення до розвитку дисфункції імунної системи з формуванням метаболічної імунодепресії [1, 4].

Саме тому з'ясування загальних закономірностей окремих патогенетичних ланок ГМ має важливе значення для обґрунтування нових та удосконалення існуючих видів патогенетичної терапії. На даний момент залишаються недостатньо вивченими питання регуляції реакцій пероксидації, процесів ОМБ і антиоксидантної системи в динаміці захворювання.

Мета роботи. Дослідити показники прооксидантно-антиоксидантної регуляції у хворих на гнійні менінгіти в динаміці захворювання та визначити їх клінічно-патогенетичне значення.

Матеріал і методи. У дослідження включено 60 хворих на ГМ, які лікувалися у відділенні реанімації та інтенсивної терапії і в спеціалізованому відділенні нейроінфекцій Запорізької обласної клінічної інфекційної лікарні. Вік пацієнтів був від 18 до 60 років (чоловіків – 33, жінок – 27). Всі пацієнти включені в дослідження за випадковою ознакою та за інформованої згоди.

Діагноз ГМ у всіх хворих на ГМ підтверджено відповідними результатами дослідження лік-

вору. Етіологію ГМ розшифровано в половині пацієнтів (32 – 53,3 %) за результатами бактеріологічного дослідження ліквору та за даними полімеразної ланцюгової реакції. Провідними в етіологічній структурі ГМ були менінгококи (15 – 25,0 %) та пневмококи (14 – 23,3 %). Інші збудники (стафілококи, стрептококи, псевдомонади) виявлялися в поодиноких випадках.

Всі пацієнти отримували загальноприйнятну антибактерійну терапію, критерієм відміни якої було зниження цитозу в лікворі менше 100 клітин при менінгококовій інфекції та менше 50 клітин при інших збудниках, а також зміна нейтрофільного плеоцитозу на лімфоцитарний.

Спектрофотометричним методом визначали вміст у сироватці крові нітритів (стабільних метаболітів оксиду азоту), каталази, показників спонтанної та індукованої ОМБ крові: альдегідфенілгідразонів (АФГ) і кетондинітрофенілгідразонів (КФГ). Контрольна група – 20 здорових осіб. Всі спеціальні лабораторні дослідження проведені в Центральній науково-дослідній лабораторії ЗДМУ (завідувач – д.мед.н., професор А.В. Абрамов).

Результати досліджень статистично опрацьовано з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб у програмі «STATISTICA® for Windows 7.0». Обчислювали середні значення (M), похибки середньої арифметичної (m). Для оцінки достовірності різниці кількісних ознак між двома незалежними вибірками застосовували критерій Манна-Уїтні, між залежними вибірками – критерій Вілкоксона. Для оцінки ступеня зв'язку між ознаками застосовували метод рангової кореляції Спірмена з обчисленням коефіцієнта кореляції (r).

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз клінічної симптоматики показав, що всі пацієнти відмічали гострий початок захворювання з цефалічного синдрому в лобно-скроневій ділянці та підвищення температури тіла від субфебрильних цифр до гіпертермії. На нудоту скаржилися 39 (65,0 %), одноразове чи повторне блювання, яке не приносило полегшення – 35

Таблиця 1

Показники прооксидантно-антиоксидантної регуляції хворих на гнійні менінгіти в динаміці захворювання (M±m)

Показник	Група Здорові особи (n=20)	Хворі на ГМ		
		госпіталізація (n=60)	через 7-10 діб (n=60)	при виписці (n=33)
Нітриди, мкмоль/л	4,83±0,29	9,14±0,31 ¹	9,85±0,24 ^{1,2}	7,31±0,27 ^{1,2,3}
АФГ спонтанна ОМБ, ум. од/г білка	3,25±0,11	4,65±0,19 ¹	5,34±0,19 ^{1,2}	4,16±0,16 ^{1,2,3}
КФГ спонтанна ОМБ, ум. од/г білка	2,42±0,09	3,25±0,11 ¹	3,76±0,12 ^{1,2}	3,06±0,11 ^{1,3}
АФГ індукована ОМБ, ум. од/г білка	5,84±0,19	8,95±0,23 ¹	10,17±0,29 ^{1,2}	7,55±0,25 ^{1,2,3}
КФГ індукована ОМБум. од/г білка	2,81±0,08	3,74±0,08 ¹	4,19±0,12 ^{1,2}	3,74±0,11 ^{1,3}
Каталаза, Мккат/мг білка	0,28±0,01	0,190,01 ¹	0,17±0,01 ^{1,2}	0,18±0,007 ^{1,3}

Примітка. 1. ¹ – різниця достовірна порівняно зі здоровими особами (p<0,003-0,0001) за критерієм Манна-Уїтні; 2. ² – з показниками при надходженні у стаціонар (p<0,08–0,0001) за критерієм Вілкоксона; 3. ³ – з показниками через 7-10 днів лікування (p<0,0003-0,0001) за критерієм Вілкоксона

(58,3 %) пацієнтів. У 22 (36,7 %) хворих мали місце гіперакузія, фотофобія та болочість при пальпації або русі очних яблук. Аналіз менінгеального синдрому показав наявність ригідності потиличних м'язів у більшості пацієнтів – 56 (93,3 %), позитивний симптом Керніга – у 34 (56,7 %), симптом Брудзинського верхній або нижній – у 18 (30,0 %) осіб. При госпіталізації стан більшості хворих – 38 (63,3 %) був розцінений як тяжкий, зумовлений проявами набряку-набухання головного мозку (15), синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (10), гострого респіраторного дистрес-синдрому (4), токсичної енцефалопатії (9).

При проведенні люмбальної пункції ліквор витікав під тиском, з широкою гамою прозорості та кольору: від опалесцентної до мутної, зеленуватого або жовтуватого кольору. Цитоз у середньому складав (3703,2±645,7) клітин в 1 мкл із переважанням нейтрофілів у середньому до (77,4±2,2) %. Вміст білка в лікворі становив (0,99±0,13) г/л.

У розпал захворювання в більшості пацієнтів (45 – 75,0 %) виявлено лейкоцитоз у межах 9,1-31,6x10⁹/л із нейтрофіліозом 67-95 %, зсувом лейкоцитарної формули вліво у 36 осіб до 7-49 % паличкоядерних форм та у 5 осіб із виявленням метамієлоцитів до 1-4 %. У 13 (21,7 %) пацієнтів гемограма показників лейкоцитів були в межах норми, але з нейтрофіліозом до 60-91 % та зсувом лейкоцитарної формули вліво в 7 осіб до 10-16 % паличкоядерних форм й наявністю метамієлоцитів у одного хворого. В 1 (1,7 %) пацієнта виявлено лейкопенію до 1,9x10⁹/л зі зсувом лейкоцитарної формули вліво. В 1 (1,7 %) пацієнта не було зафіксовано кількісних змін лейкоцитів.

Дослідження показників стану прооксидантно-антиоксидантної регуляції у хворих на ГМ

при госпіталізації виявило дисбаланс між прооксидантною та антиоксидантною системами в бік збільшення процесів вільнорадикального окиснення. Наявність зазначеного дисбалансу підтверджували підвищені показники спонтанної та індукованої ОМБ крові й вмісту нітритів (p<0,0001) у поєднанні зі зниженою активністю каталази (p<0,0001) у сироватці крові, порівняно зі здоровими людьми (табл. 1).

З другого тижня захворювання на тлі загальноприйнятої терапії відзначено певну позитивну динаміку клінічних проявів, а саме зменшення інтенсивності цефалічного й менінгеального синдромів. Санация ліквору та нормалізація показників гемограми до 10-го дня стаціонарного лікування відбувалися відповідно у 33 (55,0 %) та 37 (62,7 %) пацієнтів. Близько трьох тижнів пройшло до нормалізації показників ліквору та гемограми відповідно у 19 (31,7 %) та 17 (28,8 %) пацієнтів. Запальні зміни в лікворі та гемограмі зберігалися протягом чотирьох тижнів відповідно у 8 (13,3 %) та 5 (8,5 %) пацієнтів. Нормалізація температури тіла відбувалася на (4,4±0,6) добу.

Однак із другого тижня захворювання у хворих на ГМ зафіксовано подальше поглиблення окисного стресу. Вміст стабільних метаболітів оксиду азоту збільшився на 7,7 % (p<0,0004), показники АФГ та КФГ спонтанної ОМБ підвищилися відповідно на 14,8 % та 15,7 % (p<0,0001), активність каталази зменшилася на 10,5 % (p<0,0001). Подальше виснаження адаптаційно-компенсаторних можливостей організму підтверджувало зменшення показників індукованої АФГ та індукованої КФГ ОМБ відповідно на 13,1 % та 12,0 % (p<0,0001), порівняно з показниками при госпіталізації.

Період реконвалесценції характеризувався повним регресом менінгеальної симптоматики в

середньому на (13,7±0,8) добу та санацією ліквору, яка відбувалася від 3-ї до 46-ї доби спостереження, у середньому на (12,6±1,0) добу.

На момент виписки хворих на ГМ зникнення неврологічної симптоматики та санація ліквору поєднувалася зі зменшенням дисбалансу між показниками прооксидантно-антиоксидантної системи. Вміст нітритів та показники спонтанної та індукованої ОМБ крові зменшилися ($p < 0,0003-0,0001$), порівняно з аналогічними показниками через 7-10 діб від госпіталізації, активність каталази не змінювалася ($p > 0,05$). Крім цього, показники вмісту нітритів, АФГ як спонтанної, так й індукованої ОМБ крові були нижчими ($p < 0,08-0,0001$) за аналогічні показники при надходженні в стаціонар. Однак вміст стабільних метаболітів NO, показників спонтанної та індукованої ОМБ залишалися вищими ($p < 0,003-0,0001$), а активність каталази нижчою ($p < 0,0001$) порівняно з показниками здорових осіб.

Клінічно-патогенетичну роль змін прооксидантно-антиоксидантної регуляції підтверджують виявлений прямий корелятивний зв'язок між рівнем КФГ спонтанної ОМБ крові та кількісним вмістом лейкоцитів крові ($r = +0,36$; $p < 0,009$), а також зворотні кореляції між вмістом нітритів та активністю каталази в сироватці крові ($r = -0,50$; $p < 0,0002$); між вмістом нітритів у сироватці крові та рівнем білка у лікворі ($r = -0,33$; $p < 0,02$).

Дані наукової літератури свідчать, що висока вірогідність розвитку оксидантного стресу в центральній нервовій системі зумовлена, насамперед, високою інтенсивністю окиснювального метаболізму мозку [5]. Головний мозок має низку особливостей, пов'язаних зі специфікою прооксидантно-антиоксидантної регуляції нервової тканини. Дефіцит антиоксидантів, зокрема низька активність каталази в поєднанні з розвитком екзотоксичних механізмів призводить не лише до глибоких метаболічних зсувів в уражених тканинах, але й до втрати функціональної активності нейронів [7, 12]. В умовах окисного стресу ОМБ крові є одним з ранніх індикаторів ушкодження тканин [6], що корелює із тяжкістю перебігу захворювання [9]. Біохімічними наслідками ОМБ в організмі є зміна активності ферментів та їх інгібіторів, агрегація білків зі зміною їх здатності до протеолізу, модифікація генної транскрипції, утворення аномальних поверхневих молекул, що призводить до зростання імуногенності протеїнів та підвищення вірогідності подальшого синтезу автоантитіл і розвитком автоімунних реакцій [10]. Поряд з зазначеним вище, значну роль у патогенезі інфекційних захворювань відіграє оксид азоту, виконуючи функцію неспецифічного захисту організму проти бактерій і вірусів, сприяючи самостійно або спільно з іншими високоактивними радикалами реакцій фагоцитозу [8]. Однак захисна функція є умовною, оскільки супроводжуючий її запальний процес, залежно від локалізації, ступеня виразності й тривалості, може переходити у свою протилежність, стаючи при-

чиною різного роду патологічних реакцій, підсилюючи розлади мікроциркуляції, ушкодження ендотеліального механізму підтримки тканинного гомеостазу при запаленні, а його дефіцит сприяє розмноженню збудників у тканині і всередині фагоцитувальних клітин, що супроводжується обтяженням патологічного процесу і його генералізацією [2, 3].

Отримані в нашому дослідженні дані щодо змін параметрів прооксидантно-антиоксидантної регуляції у хворих на ГМ, які зберігаються й у період реконвалесценції, зумовлюють перспективність подальших досліджень у цьому напрямку, насамперед щодо медикаментозної корекції цих порушень препаратами з антиоксидантною дією.

Висновки

1. У хворих на гнійні менінгіти в розпал захворювання на тлі лихоманки, виражених менінгеального синдрому та запальних змін у лікворі й гемограми, має місце порушення прооксидантно-антиоксидантної регуляції зі зрушенням у бік активації вільнорадикального окиснення.

2. У динаміці через 7-10 діб загальноприйнятого лікування на тлі зменшення інтенсивності цефалічного й менінгіального синдромів, нормалізації показників ліквору та гемограми в більшості пацієнтів відбувається подальше зниження активності каталази та підвищення нітритів, альдегідфенілгідразонів і кетондинітрофенілгідразонів спонтанної та індукованої окисної модифікації білків крові.

3. У період реконвалесценції у хворих на гнійні менінгіти повний регрес менінгеальної симптоматики та санація ліквору поєднувалися зі зменшенням інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення за рахунок зменшення ($p < 0,0003-0,0001$) показників вмісту нітритів, спонтанної та індукованої окисної модифікації білків порівняно з 7-10-ю добою лікування. Проте на момент виписки залишалися підвищеними показники спонтанної та індукованої окисної модифікації білків крові й вмісту нітритів ($p < 0,003-0,0001$) в поєднанні зі зниженою активністю каталази ($p < 0,0001$) в сироватці крові, порівняно зі здоровими людьми.

Література

1. Алымова Е.В. Дисбаланс про/антиоксидантной систем при эхинококкозе / Химическая наука: современные достижения и историческая перспектива: материалы II Всероссийской научной интернет-конференции с международным участием / Е.В. Алымова // Казань, 9 апреля 2014. – С. 8-12.
2. Бондаренко В.М. Антимикробная роль оксида азота и ее роль в инфекционном процессе / В. М. Бондаренко, Н.А. Виноградов, В.В. Малеев // ЖМЭИ. – 1999. – № 5. – С. 61-67.
3. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А.Ф. Ванин // Вестн. Рос. АМН. – 2000. – № 4. – С. 3-5.
4. Оксидативный стресс в патогенезе иммунных дисфункций. Модификаторы энергетического обмена клеток как средства патогенетической иммуноориентированной терапии / В.К. Козлов, В.В. Стельмах, Г.А. Баскович [и др.]: материалы объединенного иммунологиче-

- ского форума России: III съезда иммунологов России, VI Национального конгресса РААКИ, III Российской конференции [“Цитокины, воспаление, иммунитет”], Екатеринбург, 31 мая 2004 г. – Russian J. Immunology. – 2004. – Vol. 9, suppl. 1. – P. 248.
5. Негрич Т.І. Порівняльна характеристика показників стану прооксидантно-антиоксидантної рівноваги при деяких неврологічних захворюваннях / Т.І. Негрич, М.С. Шоробура // Клін. фізіол. і біохімія. – 2005. – № 4. – С. 70-75.
 6. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация) / Е.Е. Дубинина, М.Г. Морозова, Н.В. Леонова [и др.] // Вопр. мед. химии. – 2000. – Т. 46, № 4. – С. 398-409.
 7. Родинський О.Г. Стан прооксидантно-антиоксидантної системи структур головного мозку щурів різного віку з експериментальним цукровим діабетом / О.Г. Родинський, В.А. Гузь, Л.В. Гузь // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія. – 2010. – № 3. – С. 12-17.
 8. Смирнов В.В. Роль оксида азота в физиологии и патологии органов и систем / В.В. Смирнов, Г.Е. Горбунов // Педиатрия. – 2010. – 6 (89; прил. 1). – С. 182-188.
 9. Токсикологические последствия окислительной модификации белка при различных патологических состояниях / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, Е.Л. Левицкий [и др.] // Сучас. пробл. токсикол. – 2005. – № 3. – С. 48-52.
 10. Baynes J.W. Glycoxidation and lipoxidation in atherogenesis / J.W. Baynes, S. R. Thorpe // Free Radic Biol. Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 1708-1716.
 11. Branco R. G. Meningococcal disease and meningitis / R. G. Branco, C. F. Amoretti, R. C. Tasker // J. Pediatr. (Rio J). – 2007. – Vol. 83. – P. 46-53.
 12. Transitory glutathione deficit during brain development induces cognitive impairment in juvenile and adult rats: relevance to schizophrenia / J. Cabungcal, D. Preissman, C. Do K. Delseeth // Neurobiology of Disease. – 2007. – Vol. 26. – P. 634-645.
 13. Korsholm J. Sequelae and death following pneumococcal meningitis / J. Korsholm, R. N. Kristensen, A. Heslop // UgeskrLaeger. – 2009. – Vol. 171, № 18. – P. 1481-1485.
 14. Weisfelt M. Community-acquired bacterial meningitis in older people / M. Weisfelt, D. van de Beek, L. Spanjaard // J. Am. Geriatr. Soc. – 2007. – Vol. 55, № 4. – P. 628-629.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ СОСТОЯНИЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ГНОЙНЫМИ МЕНИНГИТАМИ В ДИНАМИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Д.А. Задирака, Е.В. Рябоконт

Резюме. В работе показано, что у больных гнойными менингитами на фоне выраженных клинико-лабораторных изменений имеет место нарушение прооксидантно-антиоксидантной регуляции со сдвигом в сторону активации свободнорадикального окисления. В динамике заболевания, через 7-10 суток общепринятого лечения на фоне уменьшения интенсивности цефалического и менингеального синдромов, нормализации показателей ликвора и гемограммы у большинства пациентов произошло снижение активности каталазы и повышение нитритов, показателей спонтанной и индуцированной окислительной модификации белков крови, которые сохранялись и на момент выписки в сравнении со здоровыми людьми.

Ключевые слова: гнойный менингит, прооксидантно-антиоксидантная регуляция, нитриты, каталаза, окислительная модификация белков.

CLINICAL AND PATHOGENETIC ROLE OF STATE OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT REGULATION IN PATIENTS WITH PURULENT MENINGITIS IN THE DYNAMICS OF DISEASE

D.A. Zadyraka, E.V. Riabokon

Abstract. The paper shows, that patients with purulent meningitis on the background of severe clinical and laboratory changes had a disturbance of prooxidant-antioxidant regulation with a shift towards activation of free radical oxidation. In the dynamics of the disease, after 7-10 days of conventional treatment, against the background of a reduction of cephalic and meningeal syndromes intensity, a normalization of liquor and hemogram indices, in most patients there was a further decrease in catalase activity and an increase of nitrites, of parameters of spontaneous and induced oxidative modification of blood proteins that remained when the patients were discharged, compared with healthy people.

Key words: purulent meningitis prooxidant-antioxidant regulation, nitrite, catalase, oxidative modification of proteins.

Zaporizhia State Medical University

Рецензент – проф. В.Д. Москалюк

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 29-32

Надійшла до редакції 21.10.2014 року

УДК 618.146-006.66-071

*Н.В. Зелінська, О.П. Пересунько***КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АДЕНОКАРЦИНОМИ ШИЙКИ МАТКИ**

Буковинський державний медичний університет. м. Чернівці

Резюме. Проведено аналіз клінічного перебігу аденокарциноми шийки матки I-IV стадій у 50 хворих. Вивчені клінічні симптоми, характер супутньої патології, особливості анатомічної будови, варіанти гістологічної структури та недоліки у виявленні пухлини.

Ключові слова: аденокарцинома, шийка матки, клініка, діагностика.

Вступ. Незважаючи на значні успіхи в діагностиці та лікуванні раку шийки матки (РШМ), ця патологія стабільно утримує друге місце в структурі онкогінекологічної захворюваності [1, 2, 6, 9] після раку ендометрія, залишаючись важливою проблемою онкології.

За даними різних авторів [2, 3, 4, 10], аденокарцинома шийки матки (АКШМ) становить 8-26 % випадків усіх РШМ, але має більш несприятливий прогноз ніж плоскоклітинний РШМ. Крім того, АКШМ рідше виявляють на ранніх стадіях, оскільки пухлина локалізується в цервікальному каналі і не візуалізується при гінекологічному огляді [3, 4, 5, 8, 10].

Проте, незважаючи на актуальність проблеми АКШМ, у вітчизняній та зарубіжній літературі цій нозології, на відміну від плоскоклітинного РШМ, приділяється незаслужено мало уваги [4, 8, 10]. Ці роботи поодинокі та присвячені, в основному, методам лікування занедбаних її форм.

Мета дослідження. Охарактеризувати клінічні особливості аденокарциноми шийки матки для уточнення факторів, які сприяють розвитку та прогресуванню цього захворювання.

Матеріал і методи. Нами проаналізовані клінічні особливості 50 пацієнток із гістологічно верифікованою АКШМ 0-IV стадій, які перебували на обстеженні та лікуванні в Чернівецькому клінічному онкологічному диспансері (24 особи) та Хмельницькому онкологічному диспансері (26 осіб). При цьому вивчалися клінічні симптоми, характер супутньої патології, особливості анатомічної будови, варіанти гістологічної структури та основні недоліки в ранньому виявленні пухлини.

Обстеження хворих на АКШМ ми проводили в декілька етапів: збір анамнезу, загальний огляд, гінекологічний огляд та додаткові методи дослідження. Після візуального огляду зовнішніх статевих органів та шийки матки в дзеркалах, виконували бімануальне дослідження, цитологічний забір мазків із шийки матки та біопсію шийки матки (або вишкрібання цервікального каналу – цуг-біопсія). Заключний діагноз ставили після гістологічного дослідження. Розповсюдженість пухлини виявляли при УЗД, цистоскопії, гістерофіброскопії, ректороманоскопії, рентгенографії органів грудної клітки. Також проводили комп'ютерну та магнітно-резонансну томографію.

Стадію АКШМ визначали за класифікацією FIGO (Міжнародна федерація гінекологів та акушерів 2009) та TNM (6-й перегляд 2003). Гістологічну будову АКШМ визначали за Міжнародною гістологічною класифікацією пухлин шийки матки (ВООЗ, 2-й перегляд, 2003р.)

Результати дослідження та їх обговорення. У таблиці 1 наведено розподіл хворих на АКШМ залежно від стадії за класифікації FIGO та TNM. Як видно з таблиці 1, у більшості пацієнток 44 – 89% - захворювання вперше діагностувалося в запущених (II-IV) стадіях.

Клінічні симптоми, а саме – класична тріада (білі, кровотеча, болі), найчастіше спостерігалися при розповсюджених формах АКШМ, у II-IV стадіях у 44 пацієнток (88 %). Один із основних симптомів АКШМ – кров'янисті виділення, спостерігалися у всіх випадках раннього виявлення АКШМ (Tis та T1a ст.) у вигляді контактних кровомазань – 6 пацієнток (12 %).

Найчастіше при АКШМ відмічалось поєднання перерахованих симптомів у нашому дослідженні – у 36 осіб (72 %). Ациклічні кров'янисті виділення виявленні у 18 (36 %) пацієнток, контактні кров'янисті виділення – у 6 жінок (12 %). Білі, як перший симптом захворювання, спостерігалися в 17 жінок (34 %). Біль відмічено у 23 (46 %) осіб. Дизурія – у 5 (10 %). Тільки у двох жінок (4 %) взагалі не було скарг.

Одним із факторів, який впливав на вибір подальшої тактики лікування хворих на АКШМ, була супутня екстрагенітальна патологія.

Із 50 хворих на АКШМ, які були включені в обстеження, у 32 (64 %) виявлено ожиріння:

I ступеня – у 18 (56 %), II ступеня – 12 (38 %), III ступеня – у 2 (6 %).

Шемічну хворобу серця мали 15 (30 %) пацієнток, гіпертонічну хворобу – 21 (42 %), хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту – 8 (16 %), захворювання легень (хронічний бронхіт, бронхіальна астма) – 3 (6 %), цукровий діабет – 5 (10 %), сечокам'яна хвороба – 3 (6 %), захворювання опорно-рухового апарату – 2 (4 %). Різноманітні поєднання супутніх захворювань виявлені в 16 (32 %) пацієнток з АКШМ.

Фонові та передракові захворювання шийки матки відмічені в анамнезі у 24 (48 %) пацієнток. Псевдоерозії шийки матки в анамнезі спостеріга-

Таблиця 1

Розподіл хворих на аденокарциному шийки матки в залежності від стадії

Стадія		Кількість спостережень	
TNM	FIGO	Абс.	%
Tis	0	-	-
T1a	IA	3	6
T1b	IB	17	34
T2a	IIA	6	12
T2b	IIB	13	26
T3a	IIIA	3	6
T3b	IIIB	5	10
T4	IVA	3	6
M1	IVB	-	-
Всього		50	100,0

Таблиця 2

Гістологічна характеристика аденокарциноми шийки матки у досліджуваних пацієнток

№	Гістологічний тип	Кількість спостережень	%
1	Муцинозна	29	58
2	Ендометріоїдна	13	26
3	Залозисто-плоскоклітинний рак	3	6
4	In situ	2	4
5	Серозна	1	2
6	Світлоклітинна	2	4
	Всього	50	100,0

лися у 18 (36 %) пацієнток, поліпи шийки матки – у 2 (4 %), дисплазії шийки матки – у 4 (8 %).

У більшості спостережень пухлина уражувала цервікальний канал 34 (68 %) жінок. Ураження всієї шийки матки відмічено в 10 (20 %) пацієнток, передньої губи шийки матки – у 4 (8 %), задньої губи – у двох (4 %).

У нашому дослідженні спостерігалися наступні форми анатомічного росту пухлини: екзофітна, ендофітна та змішана. Найбільш характерна була ендофітна форма анатомічного росту пухлини. Шийка матки при цьому гіпертрофується, набуває бочкоподібної форми. Це відмічено у 29 (58 %) пацієнток. Рідше трапляється екзофітна форма анатомічного росту пухлини – 10 осіб (20 %), при якій пухлина розповсюджується на ектоцервікс. Змішана форма анатомічного росту виявлена в 11 жінок (22 %).

Розмір пухлини менше 4 см відмічено у 19 (38 %) осіб, більше 4 см – у 26 (52 %) осіб. При первинному огляді пухлина візуально не визначалася в 5 (10 %) пацієнток.

За нашими даними, частіше всього виявлена муцинозна 29 (58 %) та ендометріоїдна 13 (26 %) АКШМ. Залозисто-плоскоклітинний рак діагностовано у 3 (6 %), АКШМ in situ – у 2 (4 %), світлоклітинна аденокарцинома – у 2 (4 %), серозна аденокарцинома – в 1 (2 %). Дані про гістологічний тип АКШМ наведені в таблиці 2.

У нашому дослідженні переважали помірно-та високодиференційовані пухлини шийки матки – 29 (58 %) пацієнток та 10 (20 %) відповідно. Низькодиференційовані пухлини виявлені у 8 пацієнток (16 %). У трьох (6 %) пацієнток діагностовано пухлини різного ступеня диференціації.

При огляді шийки матки в дзеркалах визначали ерозію, вузлові та папілярні утворення, збільшення шийки матки, що дозволяє підозрювати пухлину. Екзофітна пухлина представляє собою розростання змішаної тканини з ділянками розпаду, які легко кровоточать при доторканні. При ендофітній пухлині шийка матки щільна, збільшена, слизова оболонка темно-чорного кольору з сіткою легкокровоточивих судин.

За відсутності ураження ектоцервіксу виконати кольпоскопію та цитологічне дослідження мазків шийки матки для постановки діагнозу АКШМ недостатньо. У нашому дослідженні цитологічне дослідження було неефективним у 31 (62 %) хворої.

Серед 50 хворих на АКШМ досліджуваної групи діагноз пухлини шийки матки при профілактичних оглядах був поставлений тільки у 12 (24 %) жінок. При появі клінічних симптомів – 38 (76 %) пацієнток.

Стадію захворювання визначали за класифікацією FIGO за результатами гістологічного дослідження післяопераційного матеріалу та додаткових досліджень (див. табл. 1).

Незважаючи на успіхи, за даними літератури [1, 8, 9], досягнуті в галузі діагностики АКШМ, більшість хворих, які надходили до стаціонару за нашими даними, були в II-III стадіях. Занедбаність у цих випадках зумовлена відсутністю онкологічної настороги та скритим перебігом хвороби (локалізацією пухлини в більшості в цервікальному каналі та ендофітна форма анатомічного росту пухлини).

Лікування хворих на АКШМ проводилося в чотирьох напрямках: хірургічне, променево, ком-

біноване та комплексне. Тактика лікування залежить від розповсюдженості процесу, віку, стану репродуктивної функції та наявності супутніх захворювань.

Хірургічний метод, як самостійний, був застосований у нашій групі хворих з 0 – Іа2 стадії раку в трьох пацієнток.

Висновок

На основі вивчення клінічних особливостей перебігу аденокарциноми шийки матки, виявлено значущі несприятливі фактори прогнозу, а саме – у більшості пацієнток захворювання діагностується в запущеній стадії та тотальним ураженням шийки матки зі змішаною формою анатомічного росту, що призводить до раннього метастазування.

Перспективи подальших досліджень. На основі вивчення соматичного та гінекологічного анамнезу у хворих на АКШМ, виявити можливі ланки патогенезу перебігу цього захворювання, який відповідає гормонозалежному раку, схожого з раком ендометрія.

Література

1. Аденокарцинома шейки матки / Г.А. Франк, Ю.Ю. Андреева, Л.Э. Завалишина [и др.] // Арх. патол. – 1999. – № 5. – С. 61-65.
2. Аденокарцинома шейки матки / С.А. Саргасян, В.В. Кузнецов, М.А. Шабанов [и др.] // Вестн. Рос. онкол. науч. центра им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2006. – Т. 17, № 3. – С. 43-48.
3. Вакуленко Г.А. Ключевые звенья патогенеза рака шейки матки, определяющие клинические перспекти-

- вы / Г.А. Вакуленко, Е.П. Манжура, И.Б. Щепотин // Здоровье женщины. – 2006. – № 2 (26). – С. 202-206.
4. Воробйова Л.І. Проблеми патології шийки матки в Україні: аналітичний огляд наукової літератури / Л.І. Воробйова, Н.Я. Жилка, Т.В. Зайкова // Вісн. соціал. гігієни та орган. охорони здоров'я України. – К.: Укрмедкнига. – 2012. – № 2. – С. 14-16.
 5. Рак в Україні 2012-2013. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Бюл. нац. канцер-реєстру України. – К., 2014. – № 15. – 124 с.
 6. A retrospective clinicopathological analysis of small-cell carcinoma of the uterine cervix / S. Dongol, Y. Tai, Y. Shao [et al.] // Molecular and Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 2. – P. 71-75.
 7. Attendance at Cervical Cancer Screening and Use of Diagnostic and Therapeutic Procedures on the Uterine Cervix Assessed from Individual Health Insurance Data (Belgium, 2002-2006) / M. Arbyn, V. Fabri, M. Temmerman [et al.] // Plos one. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. 1-9.
 8. Cervical Cancer Incidence in Ontario Women: Differing Sociodemographic Gradients by Morphologic Type (Adenocarcinoma Versus Squamous Cell) / M.V. Prummel, S.W. Young, E. Candido [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2014. – Vol. 22. – P. 83-91.
 9. Differential clinical characteristics, treatment response and prognosis of locally advanced adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma and squamous cell carcinoma of cervix treated with definitive radiotherapy / J.L. Chen, C.Y. Huang, Y.S. Huang [et al.] // Acta Obstet Gynecol. Scand. – 2014. – Vol. 93, № 7. – P. 661-668.
 10. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition - summary document / M. Arbyn, A. Anttila, J. Jordan [et al.] // Ann. Oncol. – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 448-458.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ШЕЙКИ МАТКИ

Н.В. Зелинская, О.П. Пересунько

Резюме. Проведен анализ клинического течения аденокарциномы шейки матки I-IV стадий у 50 больных. Изучены клинические симптомы, характер сопутствующей патологии, особенности анатомического строения, варианты гистологической структуры и недостатки при выявлении опухоли.

Ключевые слова: аденокарцинома, шейка матки, клиника, диагностика.

CLINICAL FEATURES OF ADENOCARCINOMA OF THE CERVIX

N.V. Zelinska, O.P. Peresunko

Abstract. The analysis of the clinical course of adenocarcinoma of the cervix in stages I-IV of 50 patients has been carried out. We have studied clinical symptoms, the nature of comorbidity, the features of anatomical structure, varieties of histological structure and disadvantages in the detection of tumors.

Key words: adenocarcinoma, cervix, clinic, symptoms, diagnosis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – д. мед. н. І.В. Каліновська

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 33-35

Надійшла до редакції 16.09.2014 року

УДК 616-055.1-071.3+616-055.2-071.3].001.36

П.Р. Іванчук, М.А. Іванчук, Т.М. Амеліна

МОДЕЛЮВАННЯ ЕКСПЕРТНИХ СИСТЕМ ПРИ ВИВЧЕННІ ГЕНДЕРНОГО РОЗПОДІЛУ АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Проведений аналіз антропометричних досліджень сучасної молоді. Використано кластерний та послідовний вальдівський аналізи для побудови експертної системи вивчення гендерного розподілу антропометричних показників.

Ключові слова: антропометрія, гендерний розподіл, експертні системи, кластерний аналіз, прогностичні таблиці.

Вступ. Адекватний фізичний розвиток є найбільш об'єктивним та позитивним показником здоров'я. Це підтверджується тим, що більш високим показникам здоров'я відповідають більш високі його показники. Маючи відомості про рівень фізичного розвитку окремих груп, стає можливим судити про стан здоров'я населення взагалі. Гендерний розподіл на основі антропометричних вимірювань слід вважати малоінформативним із багатьох позицій. Переважна більшість антропометричних вимірів (окружність плеча, передпліччя, грудної клітки і т.д.) залежать від фізичної активності досліджуваного, виду навантаження, тривалості та інтенсивності виконуваної роботи [5]. Значної популярності серед молоді 18-20 років набули заняття культуризмом, пауерліфтингом, причому як серед хлопців, так і серед дівчат. Інтенсивний розвиток м'язової маси під впливом тренувань може суттєво нівелювати ступінь інформативності оцінки фізичного розвитку за стандартними величинами. Тому виникла необхідність у пошуку методу, який би давав більш вірну оцінку гендерного розподілу та антропометричних даних.

Мета дослідження. Розробити медичну експертну систему для визначення співвідношення між параметрами організму людини та апробувати її роботу на прикладі гендерного розподілу антропометричних даних.

Матеріал і методи. Розглядали антропометричні характеристики 65 осіб юнацького віку (46 жінок і 19 чоловіків). До навчальної групи випадковим чином відібрали 41 жінку та 16 чоловіків, до контрольної – 5 жінок та 3 чоловіки. Типові антропометричні вимірювання включають визначення зросту стоячи, масу тіла, окружності грудної клітки, голови, плеча, передпліччя.

Кожен обстежуваний дав письмову згоду на проведення дослідження з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

При побудові експертної медичної системи використовували два статистичних підходи (кластерний аналіз [1, 3] та послідовний вальдівський аналіз з використанням інформативної міри Кульбака [2, 4]), які дозволяють побудувати медичні прогностичні системи.

Результати дослідження та їх обговорення. При використанні кластерного аналізу розподілили осіб на два кластери. Середні кластерів наведені в таблиці 1.

До першого («чоловічого») кластеру увійшли 13 (81 %) чоловіків та 3 (6 %) жінки, до другого («жіночого») – 3 (19 %) чоловіки та 38 (94 %) жінок. Правильність розподілу перевірили на контрольній групі. Кожну особу відносили до того класу, до середнього якого ближче (в евклідовому розумінні) вона знаходилася. Всі жінки контрольної групи були правильно розподілені до другого кластеру. Два з трьох чоловіків були правильно розподілені до першого кластеру. Отже, серед восьми осіб контрольної групи одна (12,5 %) особа була невірно розподілена до кластеру.

При проведенні послідовного вальдівського аналізу використовували інформативну міру Кульбака, згідно з якою найбільш інформативними антропометричними характеристиками для ген-

Таблиця 1

Кластерні середні

Кластер	Зріст, см	Маса тіла, кг	Окружність грудної клітки, см	Окружність голови, см	Окружність плеча, см	Окружність передпліччя, см	Окружність стегна, см	Окружність голяки, см
1 (чоловіки)	178,60	84,43	100,53	57,73	32,20	28,50	57,10	38,90
2 (жінки)	166,17	58,57	84,19	54,85	25,77	21,75	50,43	33,73

Таблиця 2

Діагностичні коефіцієнти

Зріст, см		Окружність плеча, см		Окружність передпліччя, см		Окружність грудної клітки, см		Маса тіла, кг	
значення	бал	значення	бал	значення	бал	значення	бал	значення	бал
≤165	10	≤25	9	≤20	8	≤80	9	≤55	9
166-170	2	25-30	0	20-25	5	81-95	3	56-65	4
171-175	-2	31-35	-11	26-30	-10	96-110	-11	66-75	-3
>175	-11	>35	-12	>30	-11	>110	-7	>75	-9

дерного розподілу виявилися: зріст ($J=12,04$), окружність плеча ($J=11,02$), окружність передпліччя ($J=10,77$), окружність грудної клітки ($J=9,70$), маса тіла ($J=9,17$). За цими характеристиками склали прогностичну таблицю (табл. 2).

Осіб, які набирали суму балів менше 12, розподіляли до «чоловічої» групи. Осіб, які набирали суму балів більше 12, розподіляли до «жіночої» групи. Для решти осіб (із сумою балів від -11 до 11) результатом була невизначена відповідь.

Із 41 жінки навчальної вибірки для 35 (86%) отримали вірний результат, 1 (2%) була розподілена до «чоловічого» класу, для 5 (12%) отримали невизначену відповідь. З 16 чоловіків навчальної вибірки для 13 (81 %) отримали вірний результат, 1 (6 %) був розподілений до «жіночого» класу, для 2 (13 %) отримали невизначену відповідь. У контрольній вибірці двоє жінок та двоє чоловіків (50 %) були правильно розподілені по групах, для трьох жінок та одного чоловіка (50 %) отримали невизначену відповідь.

Висновки

1. При вивченні гендерних особливостей антропометричних показників у сучасній молоді виявлено, що найбільш інформативними показниками є зріст, маса тіла, окружності плеча, передпліччя та грудної клітки.

2. За результатами кластерного аналізу 89 % досліджуваних були вірно розподілені за гендерними групами, за результатами послідовного вальдівського аналізу – 80 % досліджуваних вірно розподілені до гендерних груп, що доводить використання кластерного аналізу як більш інформативного з метою вивчення залежності між антропометричними характеристиками та гендерним розподілом.

Література

1. Дюк В. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях / В. Дюк, В. Эммануэль. – СПб.: Питер, 2003. – 528 с.
2. Ланг Т.А. Описание статистики в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик. – М.: Практическая медицина, 2011. – 477 с.
3. Мандель И.Д. Кластерный анализ / И.Д. Мандель. – М.: Финансы и статистика, 1988. – 176 с.
4. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / [А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, В.П. Масенко и др.]. – М.: РКНПК, 2012. – 42 с.
5. Павлова М.В. Анализ подходов к диагностике физического состояния учениц старших классов, занимающихся оздоровительным фитнесом / М.В. Павлова // Физическое воспитание студентов. – 2010. – № 5. – С. 57-60.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКСПЕРТНЫХ СИСТЕМ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ГЕНДЕРНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

П.Р. Иванчук, М.А. Иванчук, Т.Н. Амелина

Резюме. Проведен анализ антропометрических исследований современной молодежи. Использованы кластерный и последовательный вальдовский анализы для построения экспертной системы изучения гендерного распределения антропометрических показателей.

Ключевые слова: антропометрия, гендерное распределение, экспертные системы, кластерный анализ, прогностические таблицы.

MODELLING THE EXPERT SYSTEMS DURING THE STUDY OF THE GENDER DISTRIBUTION OF ANTHROPOMETRIC INDICATORS

P.R. Ivanchuk, M.A. Ivanchuk, T.M. Amelina

Abstract. The analysis of anthropometric studies of modern youth was performed. Cluster analysis and sequential Wald analysis were used for building an expert system to study the gender distribution of anthropometric indicators.

Key words: anthropometry, gender distribution, expert systems, cluster analysis, prognostic tables.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.М. Нечитайло

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 36-37

УДК 616.37-002-036.11:612.017.1

С.І. Іващук

**ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ХВОРИХ
НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНЕЗУ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. З метою вивчення особливостей патогенезу і патофізіологічних механізмів ефективності імунологічної реактивності організму хворих на гострий панкреатит, з урахуванням етіологічного чинника, нами обстежено 189 осіб. У хворих на біліарний панкреатит імунологічна реактивність підвищується на 56,86 %, за зниження неспецифічного протинфекційного захисту

на 47,72 %, тоді як за алкогольного панкреатиту спостерігається зниження активності як неспецифічного (на 71,36 %), так і специфічного імунного (у 2,35 раза) протинфекційного захисту.

Ключові слова: панкреатит, алкогольний, біліарний, імунологічна реактивність.

Вступ. Гострий панкреатит (ГП) та загострення хронічного панкреатиту (ХП) упродовж останніх 20 років продовжують посідати "почесне" друге місце за частотою у структурі гострої хірургічної патології органів черевної порожнини [1, 6, 12, 16]. Незважаючи на досягнуті значні успіхи у вивчення етіопатогенезу захворювання, проведенні обґрунтованої інтенсивної терапії, застосуванні раціональної антибіотикотерапії та запровадженні мініінвазивних методів хірургічного лікування, летальність залишається досить високою і коливається в межах 3,9-21,0 %, а післяопераційна сягає 80 % [2, 5, 14, 19].

На тяжкість перебігу ГП значний вплив має імунологічна реактивність організму пацієнтів [7, 10, 13, 18]. До того ж, зміни імунологічної реактивності організму можуть бути суттєвим патогенетичним механізмом формування ХП чи розвитку деструктивного ГП [3, 4, 8, 9, 11, 20].

Визначення вирішального впливу стану організму хворого на тяжкість перебігу та наслідки лікування ГП зумовлює необхідність вивчити патогенез і патофізіологічні механізми ефективності імунологічної реактивності організму хворих на ГП, що дасть можливість покращити ефективність патогенетичного лікування і зменшити летальність.

Мета дослідження. Дослідити окремі імунологічні механізми формування ГП з урахуванням етіологічного чинника.

Матеріал і методи. У проспективному дослідженні взяло участь 205 хворих на ГП та загострення ХП, шпиталізованих до лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці упродовж останніх чотирьох років. Скринінг та постановку діагнозу ГП здійснювали відповідно до діючого Наказу МОЗ України [6] та рекомендацій Європейських товариств із діагностики та лікування гострих панкреатитів [12, 15, 17].

Етап скринінгу пройшли 189 хворих на ГП, котрі підписали інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні із наступним проведенням комплексу клінічно-лабораторно-діагностичних досліджень. Серед обстежених було 45 (23,8 %) жінок і 144 (76,2 %) чоловіки. Вік пацієнтів становив у середньому 45,1±5,19 року для чоловіків,

53,2±7,07 року для жінок (від 23 до 77 років). Всі хворі мали набрякову форму ГП. Групу контролю склали 37 практично здорових осіб відповідного віку та статі, у котрих упродовж останніх шести місяців не було гострих чи загострення хронічних запальних процесів будь-якої локалізації.

Ефективність імунологічної реактивності організму хворих на ГП оцінювали за інтеграційними імуногематологічними показниками: індексами імунологічної і неспецифічної реактивності організму, алергізації, нейтрофільно-лімфоцитарного коефіцієнта, лімфоцитарного і лімфоцитарно-гранулоцитарного індексів, співвідношення лімфоцитів до моноцитів, лімфоцитів до еозинофілів, еозинофілів до лімфоцитів, нейтрофілів до моноцитів, лейкоцитів до швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ), агранулоцитів до ШЗЕ, індексу зсуву лейкоцитів і загального індексу типу інтоксикації. Розрахунок інтеграційних імуногематологічних показників провели на підставі розширеного загальноклінічного аналізу крові, який виконувався на гематологічному Аналізаторі CELL-DYN 3700 SL (виробник – "Abbott Laboratories", США).

Статистичну обробку виконували за допомогою прикладних програм MYSTAT 12 (Systat Software Inc., USA) і Scout 2008 Version 1.00.01 (U.S.Environmental Protection Agency, США). Достовірність даних для незалежних вибірок розраховували за t-критерієм *Student* (при розподілі масивів близькими до нормальних), чи U-критерію *Wilcoxon-Mann-Whitney* (при нерівномірному розподілі). Аналіз якісних ознак – за критерієм χ^2 . Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Розрахункові показники імунологічної реактивності організму хворих на ГП наведено в таблиці 1.

У хворих на ГП підвищується індекс імунологічної реактивності на 11,76 % ($p < 0,05$), а рівень неспецифічного протинфекційного захисту знижується на 90,58 % ($p < 0,001$), що пов'язано з інтоксикацією організму. Також знижується показник гіперчутливості (алергізації) організму на 61,22 % ($p < 0,001$). Падіння цих аналітичних індексів свідчить про явища анергії імунної системи

Таблиця 1

Імунологічна реактивність організму хворих на гострий панкреатит

Показники	Одиниці виміру	Хворі на гострий панкреатит (n=189) M±m	Практично здорові особи (n=37) M±m	p
Індекс імунної реактивності	у.о.	3,99±0,31	3,57±0,32	>0,05
Індекс неспецифічної реактивності	у.о.	25,37±0,47	48,35±0,57	<0,001
Індекс алергізації	у.о.	0,49±0,05	0,79±0,05	<0,05
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт	у.о.	5,53±0,47	2,19±0,27	<0,01
Лімфоцитарний індекс	у.о.	0,181±0,015	0,457±0,015	<0,001
Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів	у.о.	3,20±0,17	3,36±0,29	>0,05
Індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів	у.о.	8,05±0,09	16,42±0,18	<0,001
Індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів	у.о.	17,70±1,21	7,36±0,21	<0,01
Індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів	у.о.	0,124±0,077	0,061±0,005	<0,01
Індекс співвідношення агранулоцитів і ШЗЕ	у.о.	0,53±0,04	8,22±0,18	<0,001
Індекс зсуву лейкоцитів	у.о.	4,36±0,22	1,73±0,09	<0,001
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	у.о.	1,75±0,18	4,44±0,31	<0,001
Індекс співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ	у.о.	0,33±0,052	1,44±0,11	<0,001
Загальний індекс типу інтоксикації	у.о.	2,08±0,12	5,88±0,21	<0,001

на початкових етапах формування та розвитку ГП.

Тенденція до зниження (на 5,0 %) індексу співвідношення лімфоцитів і моноцитів вказує на переважання афекторної ланки імунологічного процесу над ефекторною. Тобто, на першому етапі розвитку ГП відбувається процес розпізнавання та початок формування імунної відповіді, яка знаходиться на стадії формування захисту, а його ефекторна дія ще не проявляється.

Зниження у 2,04 раза індексу співвідношення лімфоцитів до еозинофілів ($p < 0,001$) відображає перевагу гіперчутливості уповільненого типу над гіперчутливістю негайного типу, яка призводить до алергічних механізмів імунної відповіді, що підтверджено значенням індексу алергізації і свідчить про те, що на перших етапах, коли проявляється виражена інтоксикація організму, за рахунок інфекційного та, меншою мірою, аутоімунного процесу, про що свідчить зниження значень індексів лімфоцитарно-гранулоцитарного (у 2,54 раза), співвідношення абсолютної кількості лейкоцитів і ШЗЕ (у 4,36 раза) і загального індексу типу інтоксикації (у 2,83 раза). Виходячи із цього, на перших етапах формування та розвитку ГП необхідна інтенсивна детоксикаційна аферентна терапія таких хворих. Ця концепція узгоджується зі зростанням індексу співвідношення еозинофілів і лімфоцитів у 2,03 раза.

Таким чином, на перших етапах формування та розвитку ГП супроводжується інтоксикацією, яка лімітує функцію факторів і механізмів не тільки неспецифічного протиінфекційного захисту (вродженого імунітету), а ще й пригнічує фор-

мування аферентної та ефекторної ланки системної специфічної імунної відповіді. Все це потребує, у першу чергу, проведення заходів, спрямованих на лімітування інтоксикації і проведення ефективних заходів зниження негативного впливу інтоксикації.

Результати вивчення імунологічної реактивності організму хворих на алкогольний ГП наведені в таблиці 2. Встановили, що рівень імунологічної реактивності, за значенням індексу імунної реактивності у хворих на алкогольний ГП, знижується на 50,0 %, а індекс неспецифічного протиінфекційного захисту (неспецифічної реактивності) знижується у 2,53 раза, що підтверджується і зменшенням індексу алергізації на 88,10 %.

Зниження лімфоцитарного індексу у 3,11 раза свідчить не тільки про перевагу неспецифічного протиінфекційного захисту, а й про незначну роль у захисті адаптивного імунітету. Зниження індексу співвідношення лімфоцитів і моноцитів на 60,0% відображає факт переваги афекторного процесу імунної системи над ефекторним механізмом, а зменшення індексу співвідношення лімфоцитів до еозинофілів у 2,11 раза демонструє перевагу у формуванні гіперчутливості уповільненого типу над гіперчутливістю негайного типу. Це положення знаходить своє підтвердження у значенні індексу алергізації та у зростанні у 2,10 раза індексу співвідношення еозинофілів до лімфоцитів.

Суттєве (в 11,91 раза) зниження індексу співвідношення агранулоцитів (лімфоцитів і моноцитів) і ШЗЕ вказує на високий ступінь запального процесу та інтоксикації, що зумовлено, пе-

Таблиця 2

Імунологічна реактивність організму хворих на алкогольний і білярний панкреатит та їх порівняльна характеристика

Показники	Одиниці виміру	Хворі на алкогольний панкреатит (n=117) M±m	Хворі на білярний панкреатит (n=72) M±m	Практично здорові особи (n=37) M±m	p
Індекс імунної реактивності	у.о.	2,38±0,21	5,60±0,47	3,57±0,32	p ₁ <0,05, p ₂ <0,05, p ₃ <0,01
Індекс неспецифічної реактивності	у.о.	19,10±0,18	32,73±0,31	48,35±0,57	p ₁ <0,001, p ₂ <0,001, p ₃ <0,001
Індекс алергізації	у.о.	0,42±0,03	0,44±0,02	0,79±0,05	p ₁ <0,01, p ₂ <0,05, p ₃ >0,05
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт	у.о.	6,79±0,47	4,83±0,47	2,19±0,27	p ₁ <0,01, p ₂ <0,05, p ₃ <0,05
Лімфоцитарний індекс	у.о.	0,147±0,015	0,207±0,014	0,457±0,015	p ₁ <0,001, p ₂ <0,01, p ₃ <0,05
Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів	у.о.	2,10±0,17	4,99±0,27	3,36±0,29	p ₁ <0,05, p ₂ <0,05, p ₃ <0,001
Індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів	у.о.	7,79±0,14	8,24±0,09	16,42±0,18	p ₁ <0,001, p ₂ <0,001, p ₃ <0,05
Індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів	у.о.	14,29±0,79	24,11±1,24	7,36±0,21	p ₁ <0,01, p ₂ <0,001, p ₃ <0,01
Індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів	у.о.	0,128±0,008	0,121±0,007	0,061±0,005	p ₁ <0,01, p ₂ <0,01, p ₃ >0,05
Індекс співвідношення агранулоцитів і ШЗЕ	у.о.	0,69±0,01	0,43±0,03	8,22±0,18	p ₁ <0,001, p ₂ <0,001, p ₃ <0,01
Індекс зсуву лейкоцитів	у.о.	4,75±0,27	4,17±0,27	1,73±0,09	p ₁ <0,001, p ₂ <0,001, p ₃ >0,05
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	у.о.	1,42±0,15	2,20±0,17	4,44±0,31	p ₁ <0,001, p ₂ <0,01, p ₃ <0,05
Індекс співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ	у.о.	0,45±0,05	0,25±0,01	1,44±0,11	p ₁ <0,001, p ₂ <0,001, p ₃ <0,05
Загальний індекс типу інтоксикації	у.о.	1,87±0,10	2,45±0,09	5,88±0,21	p ₁ <0,001, p ₂ <0,001, p ₃ <0,05

Примітка. p₁ – достовірність різниці показників за алкогольного панкреатиту і у здорових осіб; p₂ – достовірність різниці показників за білярного панкреатиту і у здорових осіб; p₃ – достовірність різниці показників за алкогольного та білярного панкреатиту

реважно, бактеріальними ендо- та екзотоксинами, алкоголем та іншими зовнішніми чинниками і, меншою мірою, деструкцією власних клітин (автоімунним процесом). Такий висновок корелює зі зростанням у 2,75 раза індексу зсуву лейкоцитів і зниженням індексів лімфоцитарно-

гранулоцитарного (у 3,13 раза), співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ (у 3,20 раза), загального індексу типу інтоксикації (у 3,14 раза).

Таким чином, у хворих на алкогольний ГП незначно (P<0,05) понижена імунологічна реактивність організму за суттєвого зниження показ-

ників неспецифічного протиінфекційного захисту, внаслідок розвитку на перших етапах захворювання інтоксикації, зумовленої інфекційним процесом та алкоголем, котрі лімітують функцію факторів і механізмів як специфічного, так і неспецифічного імунного протиінфекційного захисту організму хворих.

При дослідженні імунологічної реактивності організму хворих на біліарний ГП (табл. 2) встановили, що, на відміну від алкогольного ГП, у хворих на біліарний ГП імунологічна реактивність підвищується на 56,86 %, але неспецифічний протиінфекційний захист знижується на 47,72 %. При цьому індекс алергізації знижується на 79,55 %, що свідчить про лімітування ефективності формування імунної відповіді. Інгібування неспецифічного протиінфекційного захисту зумовлює інтоксикація, спричинена інфекційним процесом, про що свідчить зростання індексу зсуву лейкоцитів у 2,41 раза та зниження індексів: лімфоцитарно-гранулоцитарного (у 2,02 раза), співвідношення абсолютної кількості лейкоцитів і ШЗЕ (у 5,76 раза) і загального індексу інтоксикації (у 2,4 раза). Зростання індексу зсуву лейкоцитів у 2,41 раза підтверджує активацію запального процесу і відповідне порушення (стимуляцію) імунологічної реактивності організму хворих на біліарний ГП, а зниження лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу, загального індексу типу інтоксикації та індексу співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ, свідчить про те, що запальний процес супроводжується інтоксикацією, зумовленою, переважно, інфекційним процесом і, незначною мірою, деструкцією власних клітин та їх компонентами.

Зниження лімфоцитарного індексу у 2,21 раза, який відображає взаємовідносини гуморальної і клітинної ланки імунної системи, свідчить про перевагу клітинної ланки імунітету. А зростання на 48,5 % індексу відношення лімфоцитів і моноцитів вказує на те, що процеси аферентної ланки імунної відповіді дещо переважають ефеторну ланку, що є свідченням початку формування імунної відповіді (в одних хворих це проявляється тільки розпочатим процесом, в інших – початок формування гуморальної і клітинної специфічної відповіді), а зниження індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів, який визначає співвідношення процесів гіперчутливості негайного та уповільненого типів, вказує на уповільнений тип, що проявляється у пониженні функції імунної системи.

Дослідження відмінностей у значеннях показників імунної реактивності організму хворих на алкогольний і біліарний ГП (табл. 2) виявило, що у хворих на алкогольний ГП за зростання на 40,58 % нейтрофільно-лімфоцитарного індексу, індексу співвідношення агранулоцитів і ШЗЕ, індексу співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ на 80,9 %, а також зниження лімфоцитарного індексу на 40,82 %, індекса співвідношення лімфоцитів і моноцитів у 2,38 раза, лімфоцитів та еозино-

філів – на 5,78 %, нейтрофілів і моноцитів – на 63,02 %, лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу на 5,93 % та загального індексу типу інтоксикації на 31,02 %, спостерігається зниження активності як факторів і механізмів неспецифічного (на 71,36 %), так і специфічного імунного (у 2,35 раза) протиінфекційного захисту, порівняно з хворими на біліарний ГП.

Висновки

1. У хворих на алкогольний гострий панкреатит знижені імунологічна реактивність організму та, дещо вагомніше, неспецифічний протиінфекційний захист на 71,36 %.

2. У хворих на біліарний гострий панкреатит навпаки – підвищується імунологічна реактивність на 56,86 %, на тлі зниження неспецифічного протиінфекційного захисту на 47,72 %.

3. Зниження активності факторів і механізмів неспецифічного та специфічного імунного протиінфекційного захисту у хворих на алкогольний гострий панкреатит перевищувало такі в пацієнтів із біліарним гострим панкреатитом у 2,35 раза.

Перспективи подальших досліджень.

Встановлення можливих генетичних механізмів формування імунологічних порушень за гострого панкреатиту з урахуванням етіологічного чинника та статі.

Література

1. Бабінець Л.С. Хронічний панкреатит: діагностика і лікування, алгоритми динамічного спостереження лікарем загальної практики – сімейної медицини на засадах доказової медицини / Л.С. Бабінець // "Здоров'я України". – 2012. – № 1 (23). – С. 61-63.
2. Велигоцький Н.Н. Острый панкреатит / Н.Н. Велигоцький, А.В. Горбилич, А.Ю. Бодрова // Междунар. мед. ж. – 2009. – № 1. – С. 63-69.
3. Иммуноориентированная терапия в комплексном лечении острого панкреатита / И.Е. Верхулецкий, Н.А. Синепупов, Д.Н. Синепупов [и др.] // Укр. ж. хирургии. – 2011. – № 4. – С. 154-160.
4. Иммунотерапия в комплексном лечении некротизирующего панкреатита, осложненного перитонитом / А.Я. Коровин, С.А. Залесный, В.А. Кулиш [и др.] // Кубан. науч. мед. вестник. – 2011. – № 4 (127). – С. 124-127.
5. Кондратенко П.Г. Тактика лечения больных с острым небилиарным асептическим некротическим панкреатитом в зависимости от длительности заболевания / П.Г. Кондратенко, И.Н. Джансыз, А.П. Кондратенко // Укр. ж. хирургії. – 2014. – № 2 (25). – С. 36-41.
6. Наказ МОЗ України від 02.04.2010 №297 "Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності "Хірургія" / МОЗ. – К.: МОЗ, 2010. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100402_297.html.
7. Ничитайло М.Ю. Панкреонекроз. Профілактика інфікування та лікування інфекційних ускладнень / М.Ю. Ничитайло, О.П. Кондратюк, Ю.В. Снопко // Укр. ж. хирургії. – 2009. – № 4. – С. 104-108.
8. Салиенко С.В. Иммунологические аспекты патогенеза острого деструктивного панкреатита и коррекция нарушенных рекомбинантным IL-2 / С.В. Салиенко, Е.В. Маркелова, Б.А. Сотниченко // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 46-50.
9. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при комплексной интенсивной

- терапии с включением иммунофармакотерапии ронколейкином у больных с панкреонекрозом / В.К. Костюков, М.Ю. Каминский, Н.Н. Денщикова [и др.] // Вестн. интенсив. терапии. – 2010. – № 5. – С. 23-24.
10. Alteration of peripheral blood lymphocyte subsets in acute pancreatitis / Mirosława Pietruczuk, Milena I Dabrowska, Urszula Wereszczynska-Siemiatkowska [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2006 – Vol. 12 (33). – P. 5344-5351.
 11. Bhatnagar A. Immunological findings in acute and chronic pancreatitis / A. Bhatnagar, J. D. Wig, S. Majumdar // ANZ J. Surg. – 2003. – Vol. 73, № 1-2. – P. 59-64.
 12. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis: the position statement of the Italian Association for the study of the pancreas / R. Pezzilli, G. Uomo, A. Zerbi [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2008. – Vol. 40 (10). – P. 803-808.
 13. Different profiles of cytokine expression during mild and severe acute pancreatitis / Zilvinas Dambrauskas, Nathalia Giese, Antanas Gulbinas [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 15. – P. 1845-1853.
 14. Dupuis Diagnosis and management of acute pancreatitis and its complications / Carolyn S. Dupuis, Veronica Baptista, Giles Whalen [et al.] // Gastrointestinal Intervention. – 2013. – Vol. 2, Issue 2. – P. 36-46.
 15. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas / R. Pezzilli, A. Andriulli, C. Bassi [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19(44). – P. 7930-46.
 16. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / B. Lindkvist // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19 (42). – P. 7258-7266.
 17. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations / J. Toouli, A.V. Biankin, M.R. Oliver [et al.] // Med. J. Aust. – 2010. – Vol. 19 (3). – P. 461-467.
 18. Pezzilli R. Immunological Aspects of Acute Respiratory Distress Syndrome in Acute Pancreatitis / R. Pezzilli // Immuno-Gastroenterology. – 2013. – Vol. 2, Issue 2. – P. 104-108.
 19. Sudeep R. Shah Doing less and less: Continuing evolution towards a less invasive approach to infected pancreatic necrosis / Sudeep R. Shah // Indian. J. Surg. – 2010. – Vol. 72. – P. 179-180.
 20. The role of inflammatory and parenchymal cells in acute pancreatitis / A. Vonlaufen, M.V. Apte, J.L. Imhof Beat Frossard [et al.] // The J. of pathology. – 2007. – Vol. 213, № 3. – P. 239-248.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕЗА

С.И. Иващук

Резюме. С целью изучения особенностей патогенеза и патофизиологических механизмов эффективности иммунологической реактивности организма больных с острым панкреатитом, с учетом этиологического фактора, нами обследовано 189 больных. У больных с билиарным панкреатитом иммунологическая реактивность повышается на 56,86 %, при снижении неспецифической противомикробной защиты – на 47,72 %, тогда как при алкогольном панкреатите наблюдается снижение активности как неспецифической (на 71,36 %), так и специфической иммунной (в 2,35 раза) противомикробной защиты.

Ключевые слова: острый панкреатит, алкогольный, билиарный, иммунологическая реактивность.

IMMUNOLOGICAL REACTIVITY OF THE PATIENT'S BODY WITH ACUTE PANCREATITIS DEPENDING ON ITS GENESIS

S.I. Ivashchuk

Abstract. In order to study the features of pathogenesis and pathophysiological mechanisms of the immunological reactivity efficiency of patients with acute pancreatitis, considering the etiological factor, we have examined 189 patients. In patients with biliary pancreatitis immunological reactivity increased by 56,86 % with the reduction of nonspecific anti-infectious by-protection by 47,72 %, while for alcoholic pancreatitis the reduction of activity as nonspecific (by 71,36 %) and specific immune (in 2,35 times) anti-infective defense is observed.

Key words: acute pancreatitis, alcoholic, biliary, immunological reactivity.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 38-42

Надійшла до редакції 26.08.2014 року

УДК 616.379-008.64-06:616-002.1-085.835.14

С.Ю. Каратєєва

ЗАСТОСУВАННЯ ОЗОНОТЕРАПІЇ З ІНДИВІДУАЛЬНИМ ПІДБОРОМ ДОЗИ ПРИ ГНІЙНИХ ПРОЦЕСАХ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Застосування у хворих на цукровий діабет з гнійно-запальними ускладненнями внутрішньовенної озонотерапії з індивідуальним підбором дози озону за лімфоцитотоксичним тестом призводить до призупинення розповсюдження гнійно-некротичного вогнища на третю добу. Розвиток у рані грануляційної тканини та крайової епітелізації відбувається на 6-8-му

добу стаціонарного перебування хворих, сприяє зниженню показників рівня цукру в крові, а також скороченню терміну стаціонарного перебування хворих на 3-5 днів, порівняно з контрольною групою.

Ключові слова: гнійно-запальні ускладнення, цукровий діабет, озонотерапія.

Вступ. Незважаючи на певні успіхи в лікуванні хворих на цукровий діабет з тяжкими формами локалізованої ранової інфекції, результати хірургічного лікування не можуть бути визнані задовільними [2, 5]. Накопичений у медичній практиці досвід використання з лікувальною метою фізичних факторів впливу на стимуляцію репаративних процесів у рані, санацію ранової поверхні та дезінтоксикаційні можливості фізичних факторів, поєднаних із цілеспрямованою медикаментозною терапією, підтверджують правильність таких пошукових намагань. З цією метою останнім часом розпочали широко застосовувати і озонотерапію [1, 4, 3].

Мета дослідження. Покращати результати лікування гнійно-запальних процесів у хворих на ЦД шляхом застосування озонотерапії.

Матеріал і методи. Клінічний матеріал склали 124 хворих на ЦД з гнійно-запальними ускладненнями. Основна група – 53 (42,7 %) пацієнти, контрольна група – 71 (57,2 %). Найбільша кількість – хворі на ЦД тяжкого ступеня тяжкості – 76 (61,2 %).

У процесі лікування проводилося консервативне лікування та різноманітні оперативні втручання: первинна хірургічна обробка рани, ампутації пальців нижніх кінцівок, розкриття та дренирування гнійників, ампутації нижніх кінцівок.

У всіх пацієнтів основної групи, окрім консервативного та оперативного лікування проводилося внутрішньовенне уведення озонованого фізіологічного розчину через катетер у ліктьову вену за індивідуальним підбором дози озону з використанням лімфоцитотоксичного тесту (табл. 1), курсом шість днів [5].

Критеріями для виписки з клініки хворого були припинення розповсюдження гнійно-некротичного вогнища, розвиток у рані грануляційної тканини і початок крайової епітелізації.

Результати дослідження та їх обговорення. Для досягнення загального метаболічного ефекту використовується методика, яка дає добрі клінічні результати та виключає ускладнення, при якій концентрація озону на виході із озонатора призначається з розрахунку 20 мкг на 1 кг маси тіла пацієнта.

Прийнято використовувати озono-кисневу суміш із концентрацією від 0,2 до 80 мг озону на 1 літр кисню, оскільки при різних патологіях виникають різні типи метаболічних реакцій. Враховуючи такі дані, концентрацію озону підбирали індивідуально за лімфоцитотоксичним тестом [5] і кінцева концентрація озону *in vitro* склала 40 мг/л (табл. 1). Доза озону 55 мг/л призводила до руйнування лімфоцитів із неефективністю його терапевтичної дії.

Хворі, яким проводилась озонотерапія, після 1-2 процедур відмічали зменшення болю, більш визначено порівняно з контрольною групою, де цей метод лікування не був застосований. У пацієнтів відмічався регрес набряку, інфільтрації та гіперемії навколо рани. Після 2-3 процедур спостерігали зниження температури тіла, нормалізувався сон, апетит. У контрольній групі ці показники стабілізувалися лише на 12-14-й день стаціонарного лікування.

В основній групі пацієнтів появу грануляцій відмічено в середньому на 3-9-ту добу. У контрольній групі пацієнтів грануляції з'являлись на 10-17-ту добу.

У 22 (95,6 %) випадках пацієнти основної групи отримали задовільний результат, тобто після операції перебіг ранового процесу не ускладнювався утворенням некротично змінених тканин, розповсюдженням гнійно-некротичного процесу. У більшості пацієнтів вже на другу добу після операції не виникало необхідності призначати наркотичні знеболювальні засоби.

Тривалість перебування хворих у стаціонарі основної групи тривав у середньому 9-12 днів, контрольної групи – у середньому 15-19 днів.

Виконане стандартизоване визначення рівня цукру крові в основній та контрольній групах на 3, 6, 14-ту добу після операції в обох групах досліджуваних показало, що в пацієнтів основної та контрольної груп рівень глікемії на початку лікування знаходився приблизно на однаковому рівні та мав невелику різницю. Однак пізніше – з 6-ї доби лікування – у пацієнтів основної групи після виконання їм пролонгованого внутрішньовенного уведення озонованого фізіологічного розчину визначалася вірогідна різниця між цими показниками порівняно з контрольною групою. У

Таблиця 1

Спосіб підбору індивідуальної дози озону з використанням лімфоцитотоксичного тесту

Кінцева кон- центрація озону	Цитотоксичність, в %					
	1-й ступінь тяжкості		2-й ступінь тяжкості		3-й ступінь тяжкості	
	к	д	к	д	к	д
10мг/л	42	34	34	32	41	47
20 мг/л	42	38	34	28	41	34
40 мг/л	42	31	34	21	41	55

Примітка. к – контрольна група; д – дослідна група

Таблиця 2

Динаміка змін рівня цукру крові в процесі лікування

Група хворих	Рівень глікемії, ммоль/л		
	3-тя доба	6-та доба	14-та доба
Основна (53 пацієнти)	10,4±4,5	8,4±1,3	8,2±1,2
Контрольна (71 пацієнт)	10,8±4,2	11,6±1,5	8,8±2,2

подальшому рівень цукру крові в обох досліджуваних групах вирівнювався з тенденцією до більш значного його зниження та стабілізації показників в основній групі (табл. 2).

Інші показники загальних та біохімічних досліджень крові суттєво не відрізнялися між основною та контрольною групами.

Висновки

1. У пацієнтів, яким проводилась озонотерапія, відбувалося швидше припинення розповсюдження гнійно-некротичного вогнища, розвиток у рані грануляційної тканини і початок крайової епітелізації, внаслідок чого термін перебування на лікарняному ліжку на три доби був меншим у них порівняно з контрольною групою.

2. Дозу озону необхідно підбирати індивідуально для кожного хворого, залежно від тяжкості перебігу ускладненого цукрового діабету за лімфо-цитотоксичним тестом.

3. Рівень глікемії пацієнтів основної групи відмічений значно нижчим порівняно з пацієнтами контрольної групи.

Література

1. Бондарь И.А. Антиоксидант дибикор в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа / И.А. Бондарь, О.Ю. Шабельникова, А.Р. Алина // Пробл. эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 2. – С. 41-45.
2. Василенко О.Ю. Методологические основы экспертной оценки инвалидирующих осложнений сахарного диабета / О.Ю. Василенко // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. – 2009. – № 2. – С. 9-13.
3. Велигоцкий Н.Н. Динамика морфологических изменений в эпителии раневого канала под воздействием озонотерапии / Н.Н. Велигоцкий, И.Е. Бугаков // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 4.1 (36). – С. 341-344.
4. Галушко О.А. Гіпоглікемічна та лактацидемічна коми / О.А. Галушко // Ж. практ. лікаря. – 2009. – № 1. – С. 24-29.
5. Климова О.М. Дигностическая значимость показателей гуморального иммунитета у больных с артериальной гипотонией в отдаленном периоде закрытой черепно-мозговой травмы, церебральным арахноидитом и вегетативной дисфункцией / О.М. Климова: матер. II Украинско-Русской науч.-практ. конф. [«Озон в биологии и медицине»]. – Одесса, 2004. – С. 20-21.

ПРИМЕНЕНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ С ИНДИВИДУАЛЬНЫМ ПОДБОРОМ ДОЗЫ ПРИ ГНОЙНЫХ ПРОЦЕССАХ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

С.Ю. Каратеева

Резюме. Применение у больных сахарным диабетом с гнойно-воспалительными осложнениями, внутривенной озонотерапией с индивидуальным подбором дозы озона в зависимости от тяжести течения указанной патологии за лимфоцитотоксическим тестом приводит к приостановлению распространения гнойно-некротического очага на третьи сутки. Развитие в ране грануляционной ткани и краевой эпителизации происходит на 6-8-ые сутки стационарного пребывания больных, способствует снижению показателей уровня сахара в крови, а также сокращению срока стационарного пребывания больных на 3-5 суток, по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные осложнения, сахарный диабет, озонотерапия.

THE INDIVIDUAL SELECTION OF OZONE THERAPY DOSE IN TREATMENT OF PYOINFLAMMATORY COMPLICATIONS IN PANCREATIC DIABETES*S.U. Karatieieva*

Abstract: the application of intravenous ozone therapy for the patients with purulent inflammatory processes with individual selection of ozone dose due to the severity of the disease using a lymphocytotoxic test causes the stop of the spreading of the suppurative necrotic nidus on the third day. The development of the granulation tissue in the wound and the edge epithelization occur on the 6th – 8th day of the stay in the hospital of the patients according to the blood sugar level and the reduction of the hospital term of the patients in 3- 5 days in comparison with the control group.

Key words: pyoinflammatory complications, pancreatic diabetes, ozone therapy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.В. Шкварковський

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 43-45

Надійшла до редакції 21.10.2014 року

© С.Ю. Каратєєва, 2014

УДК 616.314.17-008.1+579.882

*О.П. Кобрин***ОЦІНКА СТАНУ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ТА РІВНЯ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ ІЗ СУПУТНЬОЮ ХЛАМІДІЙНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Встановлено відмінності стану неспецифічної резистентності організму та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на генералізований пародонтит (ГП) із супутньою хронічною хламідійною інфекцією. Проведено поглиблене лабораторне обстеження 164 хворих на ГП I та II ступенів розвитку хронічного перебігу. Для дослідження захисних властивостей тканин пародонта, характеру запальної реакції, рівня фагоцитозу проводили пробу Ясиновського (підраховували міграцію лейкоцитів у ротому порожнину), визначали концентрацію лізоциму та рівень секреторного імуноглобуліну А в ротовій рідині. З метою визначення загальної окисно-відновної активності нейтрофілів визначали показник НСТ-тесту у периферичній крові, а також розраховували лейкоцитарний індекс інтоксикації за

показниками загального аналізу крові з використанням спеціальної формули. Враховуючи результати лабораторного обстеження хворих, встановили, що наявність хронічної хламідійної інфекції сприяє значному пошкодженню тканин пародонта. Більш виражене ураження підтверджується збільшенням кількості еміграції лейкоцитів в 1,67 раза, десквамації епітеліальних клітин – в 1,25 раза, зниженням рівня лізоциму в 1,19 раза та sIgA – в 1,22 раза, наростання рівня ендогенної інтоксикації, збільшення загальної окисно-відновної активності нейтрофілів порівняно з показниками хворих без супутньої патології.

Ключові слова: генералізований пародонтит, хламідійна інфекція, неспецифічна резистентність, ендогенна інтоксикація.

Вступ. На сьогоднішній день досліджено велику кількість захворювань вірусної та бактеріальної етіології, збудники яких тривалий час персистують в організмі людини та можуть викликати системні ураження, пошкоджуючи також і тканини пародонта. На тлі цих захворювань знижується неспецифічна та специфічна резистентність організму, пригнічуються місцеві фактори захисту, порушується баланс цитокінів. До таких захворювань, у першу чергу, відноситься ВІЛ-інфекція, яка насамперед впливає на імунну систему [1]. За рахунок тривалого перебування в організмі віруси з групи *Herpesviridae* викликають зміни системного характеру з ураженням тканин пародонта [7]. Особливо пошкоджуючий вплив відмічається при хронічній цитомегаловірусній та Епштейн-Барр вірусній інфекції [6].

Дослідженнями встановлено, що існує безпосередній взаємозв'язок між наявністю хламідій в організмі людини та ураженням тканин пародонта [4], а також з наявністю хламідій у ротовій порожнині [5]. Невиявлена інфекція може прогресувати, викликаючи зміни, які пов'язані з патоімунологічними факторами перебігу хламідіозу: зниження активності мононуклеарних фагоцитів; зниження фагоцитарної активності нейтрофілів та макрофагів із незавершеним фагоцитозом; вторинний дефіцит sIgA при збереженому рівні IgA-продукуючих плазмодитів та збільшення числа IgG-продукуючих клітин [3].

Мета дослідження. Встановити відмінності стану неспецифічної резистентності організму та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на генера-

©О.П. Кобрин, 2014

лізований пародонтит із супутньою хронічною хламідійною інфекцією та за її відсутності.

Матеріал і методи. Для вирішення поставленої у роботі мети нами було проведено поглиблене лабораторне обстеження 164 хворих на генералізований пародонтит I та II ступенів розвитку хронічного перебігу: 131 пацієнта на ГП зі встановленою наявністю хронічної хламідійної інфекції (методом імуноферментного аналізу за типоспецифічними імуноглобулінами G і A), 33 хворих на ГП I-II ступеня розвитку без супутньої патології. У всіх обстежених була виключена супутня патологія, яка могла мати суттєвий вплив на виникнення та прогресування ГП.

Для дослідження захисних властивостей тканин пародонта, характеру запальної реакції, рівня фагоцитозу проводили пробу Ясиновського. Міграцію лейкоцитів у ротову порожнину підраховували за кількістю десквамованих клітин плоского епітелію ротової порожнини (кл/мкл). Визначення активності лізоциму проводили за методом О.В.Бухаріна, з використанням добової культури *Micrococcus lysodeiaticus*. За отриманими даними в калібрувальних таблицях знаходили показник концентрації лізоциму. Рівень секреторного імуноглобуліну А (sIgA) у ротовій рідині вивчали методом імуноферментного аналізу апаратом Stat Fax – 303 Micro Strip Reader (USA) за допомогою моноспецифічних сироваток. Для визначення НСТ-тесту в периферичній крові визначали відсоток клітин, які містили гранули диформазау. Розрахунок лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) проводили за показниками загального аналізу крові з використанням спеціальної формули [2].

Статистичну обробку матеріалу здійснювали методами парної статистики, а також використовуючи метод відмінності, із використанням *t*-критерію Стьюдента, кореляційного та дисперсного аналізу за допомогою пакета „STATISTICA 8.0 for Windows®”. При проведенні статистичної обробки обчислювали середню арифметичну величину (M):

$M = \Sigma m/n$, де Σm – сума середніх результатів, n – число спостережень;

середню похибку середньої арифметичної величини (m):

$m = \sigma/\sqrt{n}$, де σ – квадратичне відхилення, n – число спостережень.

Ступінь достовірності розбіжностей між порівняними середніми арифметичними оцінювали за допомогою коефіцієнта Стьюдента:

$$t = (M_1 - M_2) / \sqrt{(m_1^2 + m_2^2)}$$

Достовірними вважали результати, коли коефіцієнт вірогідності різниць результатів (P) був меншим за 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення.

Для визначення неспецифічних захисних властивостей тканин пародонта, ступеня фагоцитозу та встановлення характеру запальної реакції проведено ряд специфічних досліджень. При проведенні проби Ясиновського нами було встановлено, що в людей із здоровим пародонтом кількість епітеліальних клітин у ротовій рідині становила (72,4±5,8) кл/мкл, а кількість мігрованих лейкоцитів – (150,5±7,5) кл/мкл. У хворих на ГП без супутньої патології кількість епітеліальних клітин у ротовій рідині збільшувалась майже в 1,5 раза, а кількість мігрованих лейкоцитів – в 1,6 раза, тоді як у хворих на ГП на тлі хронічної хламідійної інфекції кількість епітеліальних клітин збільшувалась майже до двох разів і становила (140,7±5,7) кл/мкл ($p < 0,001$), а кількість лейкоцитів – у 2,7 раза і складала (418,5±14,8) кл/мкл ($p < 0,001$), що свідчить про більш виражені запальні зміни в тканинах пародонта в пацієнтів із хронічною хламідійною інфекцією.

Проведені дослідження показали, що в усіх хворих на ГП підвищується показник спонтанного НСТ-тесту, який характеризує бактерицидну активність нейтрофілів, вказуючи на порушення їх фагоцитарної функції (табл.).

У порівнянні з показником НСТ-тесту осіб із здоровим пародонтом рівень даного показника у хворих на ГП із хронічною хламідійною інфекцією достовірно вищий ($p < 0,001$), ніж у пацієнтів на ГП без супутньої патології. Рівень лізоциму в ротовій рідині хворих на ГП із хронічною хламідійною інфекцією знижувався у 2,4 раза порівня-

Таблиця

Показники неспецифічної резистентності у хворих на генералізований пародонтит без супутньої патології та з хронічною хламідійною інфекцією (M±m)

Показники	Клінічно здоровий пародонт, n=21	Генералізований пародонтит, n=33	Генералізований пародонтит + хламідіоз, n=131
НСТ-тест, %	18,9±1,29	27,8±1,09 $p < 0,001$	34,7±1,11* $p_1 < 0,001$
Лізоцим, мкг/мл	107,2±6,1	52,7±1,7 $p < 0,001$	44,25±1,8* $p_1 < 0,001$
sIgA, г/л	0,311±0,017	0,261±0,011 $p < 0,05$	0,213±0,012* $p_1 < 0,001$

Примітка. p – статистично вірогідна різниця, порівняно з клінічно здоровим пародонтом та ГП; p_1 – статистично вірогідна різниця, порівняно з клінічно здоровим пародонтом та ГП з хламідіозом; * – статистично вірогідна різниця, порівняно з показниками хворих на ГП без супутньої патології

но зі здоровими особами, також вірогідно відрізняючись ($p < 0,01$) від рівня лізоциму у хворих на ГП без супутньої патології. Схожу закономірність спостерігали і щодо рівня sIgA ротової рідини, який знижувався в усіх хворих на ГП порівняно з особами з клінічно здоровим пародонтом. У хворих на ГП із підтвердженою хронічною хламідійною інфекцією його рівень був нижчим у 1,5 раза, порівняно з рівнем у здорових осіб ($p < 0,001$) та вірогідно відрізнявся ($p < 0,01$) від показників sIgA у хворих на ГП без супутньої патології.

У результаті проведених досліджень встановили суттєве підвищення рівня ендогенної інтоксикації у хворих на ГП як без супутньої патології, так і з хронічною хламідійною інфекцією. У здорових осіб показник лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) становив $(1,79 \pm 0,07)$ од., у пацієнтів на ГП без супутньої патології – $(3,02 \pm 0,13)$ од., у той час як у хворих на ГП із хронічною хламідійною інфекцією цей показник збільшувався в 1,3 раза та становив $(3,94 \pm 0,18)$ од., що у 2,2 раза вище відносно показників практично здорових осіб і достовірно відрізнявся ($p < 0,001$) від значень ЛІІ у хворих на ГП без супутньої патології.

Оцінюючи локальний захист, ми хочемо відзначити, що постійне антигенне подразнення та персистенція хламідій у клітинах макрофагальної ланки призводять до зриву синтезу лізоциму нейтрофілами та мононуклеарними фагоцитувальними клітинами. Виявлене нами достовірне наростання ($p < 0,01$) в 1,2 раза дефіциту лізоциму в ротовій рідині хворих на ГП із хронічною хламідійною інфекцією призводить до розладів бар'єрних механізмів та подальшого прогресування захворювань тканин пародонта. Різке зменшення sIgA в ротовій рідині у хворих на ГП із супутньою хламідійною інфекцією в 1,23 раза також є свідченням зниження місцевої опірності і вказує на прогресування ГП.

У захисті організму від інфекцій та ушкоджень помітну роль відіграють нейтрофіли, які знищують, поглинають мікроорганізми та нейтралізують токсичні речовини. Будь-яке порушення функції нейтрофілів підвищує сприйнятливості організму до інфекції, а найбільш чутливою тканиною до інфекції в порожнині рота є пародонт. Важливу роль у цьому відіграє функціональний та метаболічний статус фагоцитувальних клітин, яку характеризує показник НСТ-тесту, що різко зростає в осіб із хламідійною інфекцією порівняно з пацієнтами без супутньої патології.

Висновки

1. Встановлено виражене порушення місцевого імунітету ротової порожнини у всіх хворих на генералізований пародонтит, особливо при супутній хронічній хламідійній інфекції, а саме: клітинно-фагоцитарної ланки – збільшення кількості еміграції лейкоцитів в 1,67 раза ($p < 0,001$),

десквамації епітеліальних клітин – в 1,25 раза ($p < 0,01$), гуморальної ланки – зниження рівня лізоциму в 1,19 раза ($p < 0,01$) та sIgA – в 1,22 раза ($p < 0,01$), порівняно з показниками хворих без супутньої патології.

2. У хворих на генералізований пародонтит із хронічною хламідійною інфекцією встановлено наростання рівня ендогенної інтоксикації, лейкоцитарного індексу інтоксикації – $(3,94 \pm 0,18)$ од., що свідчить про середній ступінь інтоксикації продуктами автолізу та збільшення загальної окисно-відновної активності нейтрофілів – НСТ-тест – $(34,7 \pm 1,11)$ %, порівняно з $(27,8 \pm 1,09)$ % у хворих на генералізований пародонтит без супутньої патології ($p < 0,001$) унаслідок антигенного навантаження хламідійними включеннями.

3. Враховуючи результати лабораторного обстеження хворих, наявність хронічної хламідійної інфекції сприяє більш вираженому ураженню тканин пародонта за рахунок порушень місцевого імунітету та наростання рівня ендогенної інтоксикації.

Перспективи подальших досліджень. Беручи до уваги значне поширення серед осіб уражень пародонта, як із хронічною хламідійною інфекцією, так і без неї, постає питання подальшого вивчення не лише показників стану неспецифічної резистентності та інтенсивності ендогенної інтоксикації, але й кореляційних взаємозв'язків між клінічними та лабораторними показниками.

Література

1. Бугорков І.В. Клінічні особливості перебігу та корекція опортуністичних уражень порожнини рота у ВІЛ-інфікованих: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / І.В. Бугорков. – Одеса, 2004. – 20 с.
2. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму. Методичні рекомендації / МОЗ України / [М.А. Андрейчин, М.Д. Бех, В.В. Дем'яненко та ін.]. – К., 1998. – 31 с.
3. Цитокіновий профіль у вагітних з хламідійно-вірусною інфекцією / Н.М. Кінаш, Н.І. Генік, Л.В. Гінчицька [та ін.] // Тавр. мед.-біол. вестник. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 147-150.
4. Юдина Н.А. Изучение взаимосвязи наличия инфекции в тканях пародонта и уровня антител классов Ig M, Ig G к Chlamydia pneumonia/psittacy, Mycoplasma pneumonia и Helicobacter pylori в сыворотке крови пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы / Н.А. Юдина, Г.А. Скороход // Вісн. стоматол. – 2006. – № 3. – С. 40-43.
5. Ajonuma L.C. A potential role of Chlamydia pneumoniae in the pathogenesis of periodontal disease in adolescents and adults / L.C. Ajonuma // Int. J. Adolesc. Med. Health. – 2010. – № 2 (22). – P. 213-217.
6. Correlation between infections with different genotypes of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in subgingival samples and periodontal status of patients / Y.M. Wu, J. Yan, D.M. Ojcius [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2007. – № 11 (45). – P. 3665-3670.
7. Herpesvirus carriage in saliva and posttreatment apical periodontitis: searching for association / B.P. Guilherme, D.C. Ferreira, I.N. Rôças [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2011. – № 5 (112). – P. 678-683.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА И УРОВНЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

О.П. Кобрин

Резюме. Установлены различия состояния неспецифической резистентности организма и уровня эндогенной интоксикации у больных генерализованным пародонтитом (ГП) с сопутствующей хронической хламидийной инфекцией. Проведено углубленное лабораторное обследование 164 больных ГП I и II ступеней развития хронического течения. Для исследования защитных свойств тканей пародонта, характера воспалительной реакции, уровня фагоцитоза проводили пробу Ясиновского (подсчитывали миграцию лейкоцитов в ротовую полость), определяли концентрацию лизоцима и уровень секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости. С целью определения общей окислительно-восстановительной активности нейтрофилов определяли показатель НСТ-теста в периферической крови, а также рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации по показателям общего анализа крови с использованием специальной формулы. Учитывая результаты лабораторного обследования больных, установили, что наличие хронической хламидийной инфекции способствует значительному повреждению тканей пародонта. Более выраженное поражение подтверждается увеличением количества эмиграции лейкоцитов в 1,67 раза, десквамации эпителиальных клеток – в 1,25 раза, снижением уровня лизоцима в 1,19 раза и sIgA – в 1,22 раза, нарастание уровня эндогенной интоксикации, увеличение общей окислительно-восстановительной активности нейтрофилов в сравнении с показателями больных без сопутствующей патологии.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, хламидийная инфекция, неспецифическая резистентность, эндогенная интоксикация.

EVALUATION OF LOCAL IMMUNITY AND LEVEL OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS AND CONCOMITANT CHLAMYDIA INFECTION

O.P. Kobryn

Abstract. It is defined the differences between the state of non-specific organism's resistance and the level of endogenous intoxication in patients with generalized periodontitis (GP) and concomitant chlamydia infection. A thorough laboratory examination of 164 patients with GP of I and II stages of chronic course was conducted. To study the protective properties of periodontal tissue, nature of inflammatory response, level of phagocytosis we used the Yasinovskiy's test (calculated migration of leukocytes in the oral cavity), we determined the concentration of lysozyme and secretory immunoglobulin A levels in oral fluid. In order to determine the overall redox activity of neutrophils we determined the rate of NBT test in peripheral blood and leukocytic intoxication index have been calculated from the results of complete blood count with the help of special formula. Taking into account the results of laboratory examination of patients, we found that the presence of chronic chlamydial infection damages the periodontal tissues greatly. More expressed lesion is confirmed by the increasing number of leukocytes emigration in 1.67 times, desquamation of epithelial cells - 1.25 times), decreased levels of lysozyme in 1.19 times and sIgA - to 1.22 times, the increasing of the level of endogenous intoxication, increasing of the total redox activity of neutrophils compared with those patients without comorbidity.

Key words: generalized periodontitis, chlamydial infection, nonspecific resistance, endogenous intoxication.

SHEE «National Medical University» (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – доц. О.В. Митченко

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 45-48

Надійшла до редакції 07.10.2014 року

УДК 616.71-001.5-018.4:[612.392.6:546.23

*П.Є. Ковальчук, С.В. Тулюлюк, С.В. Козлов****МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ
В УМОВАХ СЕЛЕНОДЕФІЦИТУ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

Резюме. У даній роботі представлений діапазон функцій мікроелемента селену та вплив його недостатності на перебіг репаративного остеогенезу.

Ключові слова: селен, остеогенез, переломи.

Вступ. Серед безлічі мінералів селен посідає особливе місце як найбільш суперечливий мікроелемент. Він має дуже вузький діапазон між есенційною дозою і токсичною.

Фізіологічна потреба в селені становить 70 мкг для дорослих чоловіків та 55 мкг для жінок. Під час вагітності та лактації потрібен більш високий рівень – до 200 мкг.

Після потрапляння сполук селену в організм людини, вони проходять велику кількість трансформацій, та лише у складі і за допомогою селеноспецифічних протеїнів мікроелемент впливає на функціонування організму. Нині налічується близько 25 селенопротеїнів і понад 35 селеновмісних білків.

Серед селеноспецифічних протеїнів вирізняють родину глутатіон-пероксидази (GPX) (шість ензимів), групу тіоредоксинредуктази (TR) (три ензими), групу йодотироніндейодинази (D) – три форми, селенопротеїн Р (єдиний білок, що містить більше ніж один атом селену та є основним позаклітинним джерелом селену, хороший маркер нутриціологічної забезпеченості селеном), селенопротеїн W, селенофосфатсинтетазу і ще безліч селенопротеїнів з до кінця нез'ясованою функцією.

На теперішній час заслуговує на увагу припущення стосовно того, що дефіцит селену є одним із чинників розвитку та прогресування тиреопатій. Практично усі континентальні держави, до яких належить і Україна, є селенодефіцитними. Особливо мало Se в ґрунтах і рослинах Вінницької, Волинської, Київської, Луганської, Одеської, Полтавської, Тернопільської, Хмельницької, Чернівецької, Харківської, Чернігівської, Сумської областей і в Криму.

Щитоподібна залоза (ЩЗ) має особливо високу потребу в селені і належить до органів із найвищим рівнем цього елемента на 1 г тканини. Селен, як і йод, є необхідним для нормальної тиреоїдної функції, тиреоїдного гомеостазу [5, 6].

Встановлено, що всі три дейодинази, які конвертують T4 у T3, вміщують селеноцистеїн. Це демонструє, що наскільки продукції активного тиреоїдного гормону залежать від селен-статусу. Селеновмісні йодтироксиндейодинази (Ds) наявні в більшості тканин і забезпечують механізм регуляції активації тиреоїдних гормонів.

Наряду з іншими функціями селен тісно пов'язаний із метаболізмом йоду в організмі. Це вказує на те, що всі біогеохімічні провінції з недостатньою кількістю йоду, до яких належить і Чернівецька область, мають дефіцит селену.

Проблема загоєння переломів кісток є однією з актуальних у травматології [1, 2]. Одним із підходів до її вирішення є вивчення факторів, що впливають на остеогенез [3, 4].

Мета дослідження. Оприлюднити результати дослідження особливостей загоєння переломів кісток в умовах селенодефіциту.

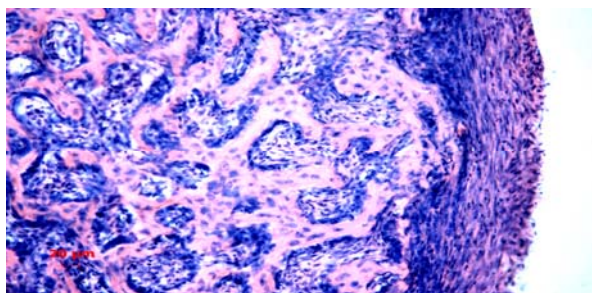
Матеріал і методи. Дослідження проведено на 63 білих рендобрендних щурах 3-місячного віку. Моделювання селенодефіциту досягалося шляхом поєданого впливу раціону з низьким вмістом селену 14 мкг/кг/добу і додаванням у питну воду, як прооксиданту 8-9 мкг/кг/добу нітрату срібла протягом 72 діб. Доза нітрату срібла визначалась з урахуванням терапевтичної дози за методом М.Д. Машковського.

Через 72 доби, з початку експерименту, всім щурам виконано транскортикальний дефект у діафізі стегна.

Тварин розподілено на три групи: 1-ша група – 21 тварина з експериментальним селенодефіцитом, яким продовжили селенову дієту; 2-га група – 21 тварина, яким після операції розпочали додавання селену активного; 3-тя група – 21 тварина – контрольна група. Щурів виводили з експерименту на 7, 14, 21-шу добу. Для гістологічного дослідження відбирали фрагменти діафізі стегна з фрагментами дефектів.

Результати дослідження та їх обговорення. Показано, що на 7-му добу (рис. 1) у тварин 2-ї та 3-ї груп ділянка поміж фрагментами кіркового шару була заповнена сіткою молодих кісткових трабекул і фіброретикулярною тканиною. А в 1-й групі – зона дефекту була виповнена переважно фіброретикулярною тканиною, що перемежувалася з ділянками грануляційної тканини та невеликими залишками кров'яного згустку.

Через 14 діб (рис. 2) у зоні кісткового дефекту стегнової кістки щурів у всіх досліджуваних групах спостерігалася молода кісткова тканина, фіброретикулярна тканина та невеликі залишки гематом. Встановлено, що відносна площа кісткової тканини в ділянці дефекту тварин, які отримували перхлорат



а



б

Рис. 1. Фотовідбиток гістопрепаратів на 7-му добу експеримента: а) Сітка молодих кісткових трабекул і фіброретикулярна тканина; б) Фіброретикулярна тканина із залишками кров'яного згустку

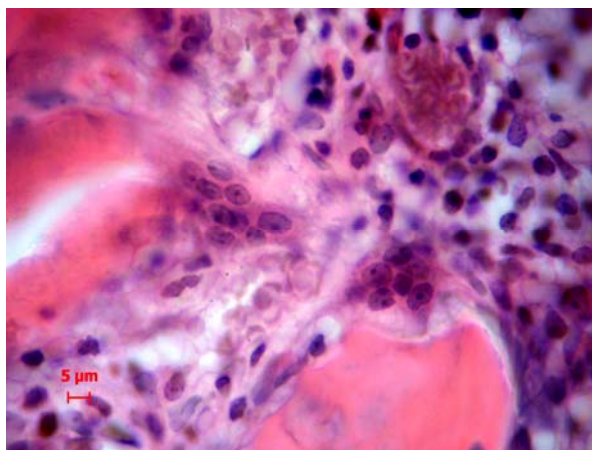


Рис. 2. Фотовідбиток мікропрепарату на 14-ту добу експеримента

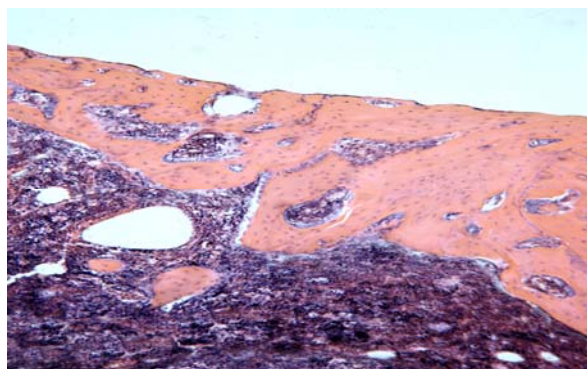


Рис. 3. Фотовідбиток мікропрепарату на 21-шу добу експеримента

натрію, була в 1,18 та 1,32 рази меншою порівняно з контрольною та 2-ю групою тварин.

На 21-шу добу (рис. 3) у зоні дефекту в шурів контрольної та дослідної груп мало місце формування кісткової тканини, яка з'єднувала краї материнської кістки. Однак у кістковій тканині тварин 1-ої групи була погіршена якість кістки за рахунок формування мікротріщин, базофілії цементних ліній, підвищення остеоеинарного остеолісису, на що вказували розширені з нерівними контурами лакуни остеоцитів.

Висновки

1. У групі тварин із модельованим селенодефіцитом терміни формування кісткового регенерату були сповільненими, а його якість погіршена внаслідок вторинної перебудови, що пов'язано з неспроможністю регенерату витримувати навантаження.

2. Комплексне лікування шурів препаратами Йодомарин 100 та Селен активний призводить до перебігу загоєння переломів кісток, характерного для контрольної групи тварин.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА В УСЛОВИЯХ СЕЛЕНОДЕФИЦИТА

П.Е. Ковальчук, С.В. Тулюлюк, С.В. Козлов

Резюме. В данной работе представлен диапазон функций микроэлемента селена и влияние его недостаточности на течение репаративного остеогенеза.

Ключевые слова: селен, остеогенез, переломы.

Література

1. Бруско А.Т. Экспериментально-теоретическое обоснование механизма трофического влияния функции на структурную организацию кости: Физиологическая перестройка / А.Т. Бруско, В.П. Омельчук // Вестн. травматол. и ортопед. – 1999. – № 1. – С. 29-35.
2. Гайко Г.В. Хірургічне лікування, медична реабілітація, фізіотерапія при переломах кісток та захворюваннях суглобів / Г.В. Гайко, А.В. Калашніков : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. уч. – К., 2008. – С. 9-12.
3. Калашніков А. В. Імунологічна корекція в лікуванні порушень репаративного остеогенезу / А.В. Калашніков // Травма. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 326-330.
4. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Методы тканевой терапии и генной инженерии (сообщение 3) / Н.А. Корж, Н.В. Дедух, Н.А. Ашукина // Ортопед. травматол. – 2006. – №3. – С. 93-99.
5. Тиреоидный статус при заболеваниях, сопровождающихся фагоцитарной активностью / О.М. Белецкая, А.А. Хижняк, А.В. Почуев [и др.]: материалы конф. «Структурно-функциональные взаимоотношения при церебральных арахноидитах». – Х., 1991. – С. 3-4.
6. Селен в организме человека / [В.А. Тутельян, В.А. Княжев, С.А. Хотимченко и др.] – М.: Изд. РАМН, 2002. – 224 с.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF REPARATIVE OSTEOGENESIS UNDER SELENIUM DEFICIENCY*P.Ye. Kovalchuk, S.V. Tuliuliuk, S.V. Kozlov**

Abstract. This paper presents a range of functions of microelement selenium deficiency and its influence on the course of reparative osteogenesis.

Key words: selenium, osteogenesis, fracture.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

*State institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 49-51

Надійшла до редакції 26.08.2014 року

© П.Є. Ковальчук, С.В. Тулюлюк, С.В. Козлов, 2014

УДК 616.22-006:616-006.61:616-076.5

*О.В. Ковтуненко¹, С.М. Тимчук², Б.В. Шпортько²***АНАЛІЗ РІВНЯ ЕКСПРЕСІЇ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ 2 ТА 9 ІМУНОЦИТОХІМІЧНИМ МЕТОДОМ ДІАГНОСТИКИ У ХВОРИХ НА РАК ГОРТАНІ З РЕГІОНАРНИМИ МЕТАСТАЗАМИ**

¹Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

²Комунальний заклад «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова»

Резюме. У статті проведений аналіз рівня експресії молекулярних маркерів матриксної металопротеїнази 2 та матриксної металопротеїнази 9 у хворих на рак гортані імуноцитохімічним методом. Дослідження проведено у 74 хворих на рак гортані III - IV стадій (T3-4N0-3M0). Матеріал для імуноцитохімічного дослідження отриманий методом тонкогілкової аспіраційної біопсії лімфатичних вузлів у період обстеження пацієнтів до лікування. Отримані дані дозволяють зробити висновки про наявність зв'язків між рівнем експресії маркерів та наявністю метастазів. Доведений прямий

кореляційний зв'язок експресії молекулярних маркерів матриксної металопротеїнази 2 та матриксної металопротеїнази 9 з метастазуванням у лімфатичні вузли, що дозволяє рекомендувати дослідження даних маркерів як прогностичних факторів наявності метастазів плоскоклітинного раку гортані в регіонарні лімфатичні вузли ший.

Ключові слова: рак гортані, метастази, імуноцитохімічне дослідження, матриксна металопротеїназа 2, матриксна металопротеїназа 9.

Вступ. Рак гортані посідає провідне місце серед злоякісних пухлин верхніх дихальних шляхів. Згідно з даними канцерреєстру України за 2012 р., рак гортані знаходиться на дванадцятому місці серед найбільш розповсюджених злоякісних новоутворень у популяції. Всього за рік зареєстровано 2366 випадків захворювання даною нозологією [1]. Не зважаючи на прогрес у світовій медицині, виживаність хворих на рак гортані істотно не змінилась за останні 20 років [2]. При регіонарному метастазуванні злоякісних новоутворень гортані лімфатичним шляхом першими уражаються регіонарні лімфовузли ший. Велику роль у прогнозі перебігу захворювання відіграють регіонарні метастази в шийні лімфатичні вузли, значення яких перевищує розмір та локалізацію первинної пухлини [3].

Еволюція лікування регіонарних метастазів пройшла шлях від радикальної операції, вперше описаної в 1888р., до суперселективних втручань, які проводяться в останні роки [4, 5].

Органозберігаюча тенденція в онкології потребує пошуку нових методів діагностики метастатичних лімфовузлів для точного вибору об'єму втручання. Значна увага приділяється вивченню експресії молекулярних маркерів. В останні роки в онкології значна увага приділяється імуногістохімічному, імуноцитохімічному дослідженню та молекулярним онкомаркерам [6]. Виявлені специфічні маркери, котрі дають можливість діагностувати та прогнозувати агресію плоскоклітинного раку. Зокрема, матриксні металопротеїнази 2 та 9 – прогностичні маркери інвазії та метастазування пухлини [7]. Зважаючи на високу смертність у перший рік після постановки діагнозу, можна сказати, що лікування та діагностика раку гортані, особливо його метастазів, потребує подальшого дослідження, розробки та впровадження нових методів у практичну діяльність [8].

Мета дослідження. Вивчити інформативність імуноцитохімічного дослідження пунктату лімфатичного вузла у хворих на рак гортані щодо регіонарного метастазування.

© О.В. Ковтуненко, С.М. Тимчук, Б.В. Шпортько, 2014

Матеріал і методи. Для виконання завдань дослідження під спостереженням перебували 74 хворих на рак гортані III-IV стадій (T3-4N0-3M0) та II клінічної групи, які проходили обстеження, лікування та спостереження в ЛОР-онкологічному відділенні Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І.Мечникова в період з 2011 по 2014рр. З них 38 осіб були з регіонарними метастазами раку гортані, у 36 – регіонарних метастазів не виявлено. Вік пацієнтів коливався від 33 до 74 років. Всі пацієнти були чоловіками, у яких гістологічно діагностувався плоскоклітинний рак. Всі цитологічні та імуноцитохімічні дослідження проводились у лабораторії КЗ «Обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова». Транскутанна аспіраційна біопсія проводилася з УЗД контролем, отримані цитологічні препарати фіксувались Citospray.

У нашому дослідженні як первинні маркери використовувалися моноклональні антитіла до матричної металопротеїнази 2 (clone A-gel VC-2 BioSystems, США), матричної металопротеїнази 9 (Polyclonal BioSystems, США). Для кожного маркера виконувалися контрольні дослідження з метою виключення помилковопозитивних або помилковонегативних результатів. Препарати досліджувалися за допомогою світлової мікроскопії на мікроскопі Carl Zeiss. Оцінка експресії маркерів проводилася за напівкількісним методом з такими рівнями: експресія відсутня – 0-10 %, слабка – 11-20 %, помірна – 21-50 % та виражена – більше 50 %.

Для статистичної обробки отриманого матеріалу використовувалися сучасні методи математично-статистичного аналізу. Обробка отриманих

даних проводилася за допомогою пакетів ліцензійних програм статистичного аналізу Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., США, ліцензійний №AJAR9-09E415822FA), Microsoft® Office Excel® 2007 (12.0.6514.5000) SP2 MSO (12.0.6425.1000), (США, ліцензійний №89409-707-9902422-65234)

Результати дослідження та їх обговорення. Проведено дослідження рівнів експресії молекулярних маркерів матричної металопротеїнази 2 імуноцитохімічним методом у лімфатичних вузлах 74 хворих на рак гортані III-IV стадії. Експресія матричної металопротеїнази 2 визначалася у 31 (41,9 %) пацієнта, у 43 (58,1 %) – експресія відсутня (рис. 1).

Слабкий рівень експресії визначався в 14 (18,9 %) пацієнтів, помірний – у 7 (9,5 %) та високий – у 10 (13,5 %). У групі хворих на рак гортані з метастазами експресія матричної металопротеїнази 2 була відсутня у 16 (42,1±8,0 %) осіб, слабка експресія – у 14 (36,8±7,8 %) пацієнтів, помірна – у 4 (10,5±5,0 %), сильна експресія спостерігалась у 4 (10,5±5,0 %) пацієнтів. У другій групі хворих на рак гортані без метастазів експресія матричної металопротеїнази 2 була відсутня у 27 (75,0±7,2 %) осіб, слабка експресія пацієнтів – у жодного пацієнта, помірна – у 3 (8,3±4,6 %), сильна експресія спостерігалась у 6 (16,7±6,2 %) пацієнтів. У хворих на рак гортані з регіонарними метастазами показники експресії молекулярних маркерів були вищими у 2,4 раза.

При проведенні порівняльного статистичного дослідження матричної металопротеїнази 2 прогностичне значення показників експресії молекулярних маркерів пухлини відносно регіонарного метастазування визначено наявністю пря-

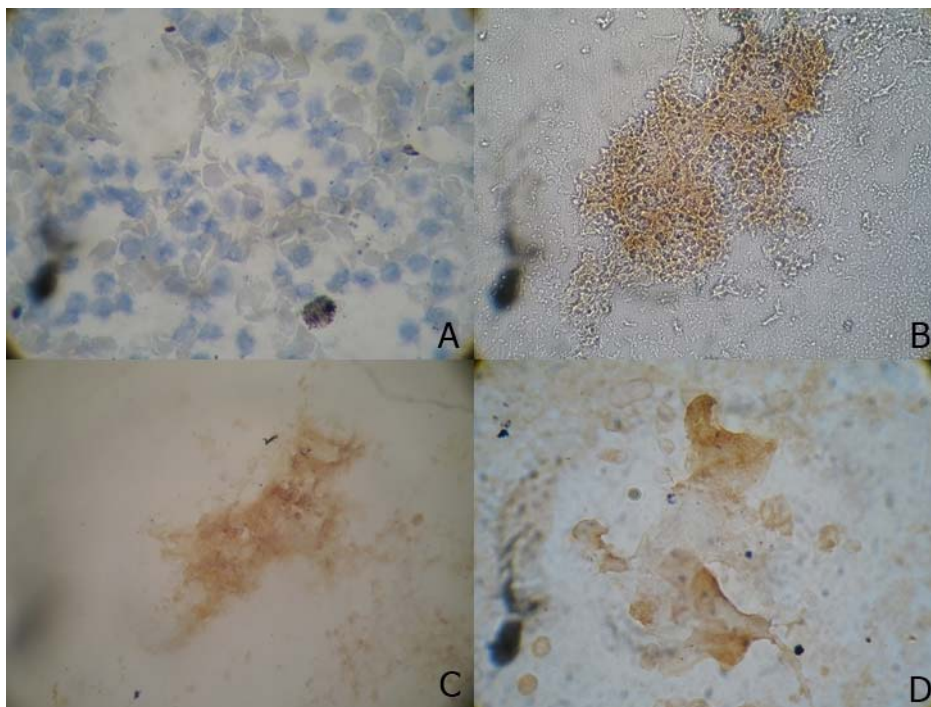


Рис. 1. Визначення експресії матричної металопротеїнази 2 методом імуноцитохімічного дослідження; мікропрепарат з окраскою моноклональними антитілами матричної металопротеїнази 2 (x100). А. – експресія відсутня (0 %); В. – слабкий рівень експресії (до 20 %); С. – помірний рівень експресії (21-50 %); D. – високий рівень експресії (>50 %)

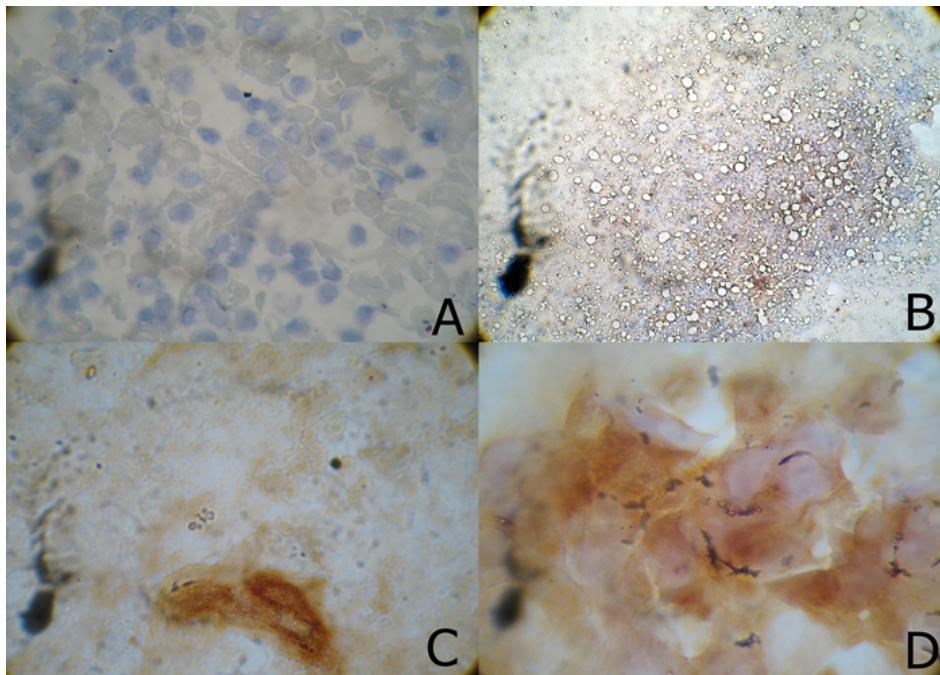


Рис. 2. Визначення експресії матричної металопротеїнази 9 методом імуноцитохімічного дослідження; мікропрепарат з окраскою моноклональними антитілами матричної металопротеїнази 9 (x100). А – експресія відсутня (0 %); В – слабкий рівень експресії (-20 %); С – помірний рівень експресії (21-50 %); D – високий рівень експресії (>50 %)

Таблиця 1

Експресія матричної металопротеїнази 2 ММП 2 у лімфатичному вузлі залежно від наявності метастазів

Гістологічний діагноз		Всього (n)	Відсутня	Слабка	Помірна	Сильна
1. ПРГ з метастазами (N1-3)	абс. (n)	38	16	14	4	4
	M±m (%)	100,0	42,1±8,0	36,8±7,8	10,5±5,0	10,5±5,0
2. ПРГ без метастазів (N0)	абс. (n)	36	27	0	3	6
	M±m (%)	100,0	75,0±7,2	0,0	8,3±4,6	16,7±6,2
p= (порівняння першої та другої групи)			0,004	0,001	0,760	0,463
Всього	абс. (n)	74	43	14	7	10
	M±m (%)	100,0	58,1±5,7	18,9±4,6	9,5±3,4	13,5±4,0

Таблиця 2

Експресія матричної металопротеїнази 9 (ММП 9) у лімфатичному вузлі залежно від наявності метастазів

Гістологічний діагноз		Всього (n)	Відсутня	Слабка	Помірна	Висока
1. ПРГ з метастазами (N1-3)	абс. (n)	38	12	8	7	11
	M±m (%)	100,0	31,6±7,5	21,1±6,6	18,4±6,3	28,9±7,4
2. ПРГ без метастазів (N0)	абс. (n)	36	27	0	3	6
	M±m (%)	100,0	75,0±7,2	0,0	8,3±4,6	16,7±6,2
p= (N1-3 та N0)			<0,001	0,019	0,232	0,222
Всього	абс. (n)	74	39	8	10	17
	M±m (%)	100,0	52,7±5,8	10,8±3,6	13,5±4,0	23,0±4,9

мих кореляційних зв'язків із ММП2 ($r = +0,37$; $p < 0,005$) – табл. 1.

Проведено дослідження рівнів експресії молекулярних маркерів матричної металопротеїнази 9 імуноцитохімічним методом у лімфатичних вузлах 74 хворих на рак гортані III-IV стадії. Експресія матричної металопротеїнази 9 визначала-

ся у 35 (47,3 %) пацієнтів, у 39 (52,7 %) осіб експресія відсутня (рис. 2).

Слабкий рівень експресії визначався у 8 (10,8±3,6 %) пацієнтів, помірний – у 10 (13,5±4,0 %) та високий – у 17 (23,0±4,9 %) осіб. У групі хворих на рак гортані з метастазами експресія матричної металопротеїнази 9 була відсу-

тня у 12 (31,6±7,5 %) пацієнтів, слабка експресія – у 8 (21,1±6,6 %) хворих, помірна – у 7 (18,4±6,3 %), сильна експресія спостерігалася в 11 (28,9±7,4 %) пацієнтів.

У другій групі хворих на рак гортані без метастазів експресія матриксної металопротеїнази 9 була відсутня у 27 (75,0±7,2 %) осіб, слабка експресія – у жодного пацієнта, помірна – у 3 (8,3±4,6 %), сильна експресія спостерігалась у 6 (16,7±6,2 %) осіб.

При проведенні порівняльного статистичного дослідження матриксної металопротеїнази 9 прогностичне значення показників експресії молекулярних маркерів пухлини відносно регіонарного метастазування визначено наявністю прямих кореляційних зв'язків із ММП9 ($r = +0,36$; $p \leq 0,02$) – табл. 2.

Висновки

1. При імуноцитохімічному дослідженні рівня експресії матриксної металопротеїнази 2 у хворих на плоскоклітинний рак гортані позитивна експресія визначається у 31 пацієнта (41,9 %); при дослідженні матриксної металопротеїнази 9 – у 35 пацієнтів (47,3 %).

2. У хворих на рак гортані з регіонарними метастазами показники експресії молекулярних маркерів були вищими у 2,4 раза (матриксна металопротеїназа 2) та 2,9 (матриксна металопротеїназа 9). Прогностичне значення показників експресії молекулярних маркерів пухлини відносно регіонарного метастазування визначено наявністю прямих кореляційних зв'язків із ММП2 ($r = +0,37$; $p < 0,005$) та ММП9 ($r = +0,36$; $p \leq 0,02$).

3. Для прогнозування розвитку метастазів у хворих на рак гортані рекомендується проводити імуноцитохімічне дослідження із застосуванням

прогностичних маркерів матриксної металопротеїнази 2 та матриксної металопротеїнази 9.

Перспективи подальших досліджень направлені на дослідження додаткових молекулярних маркерів для визначення оптимальної лікувально-діагностичної тактики при регіонарних метастазах раку гортані.

Література

1. Рак в Україні, 2011-2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / [Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й. та ін.]; за ред. проф. І.Б. Щепотіна // Бюл. нац. канцерреєстру України. – К., 2013. – С. 119.
2. Head and Neck Cancer Multimodality Management / [Jacques Bernier et al.] – NY.: Springer, 2011. – 709 p.
3. Prognostic biological features in neck dissection specimens / J.A. Woolgar, A. Triantafyllou, J.S. Lewis Jr [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngology. – 2013. – Vol. 270 (5). – P. 1581-1592.
4. The evolving role of selective neck dissection for head and neck squamous cell carcinoma / K.T. Robbins, A. Ferlito, J.P. Shah [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngology. – 2013. – Vol. 270 (4). – P. 1195-1202.
5. Management of Clinically Negative Neck in Early Head and Neck Cancers / Juan P. Rodrigo, Jatin P. Shah, Carl E. Silver [et al.] // Head and Neck. – 2011. – Vol. 33(8). – P. 1209-1219.
6. Clinical Evaluation of a New Molecular Method for Detection of Micrometastases in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma / Carol G. Shores, MD, PhD; Xiaoying Yin, MD; William Funkhouser, MD [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2004. – Vol. 130, № 8. – P. 937-942.
7. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor upregulates matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and membrane type-1 MMP (MT1-MMP) in human head and neck cancer cells / T. Tomita, M. Fujii, Y. Tokumaru [et al.] // Cancer Letters. – 2000. – Vol. 156. – P. 83-89.
8. A model and nomogram to predict tumor site origin for squamous cell cancer confined to cervical lymph nodes / A.N. Ali, J.M. Switchenko, S. Kim [et al.] // Cancer. – 2014. – Vol. 1. – P. 1-8.

АНАЛИЗ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ 2 И 9 ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКИМ МЕТОДОМ ДИАГНОСТИКИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ С РЕГИОНАРНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

А.В. Ковтуненко¹, С.Н. Тымчук², Б.В. Шпортько²

Резюме. В данной работе исследовались уровни экспрессии молекулярных маркеров матриксной металлопротеиназы 2 и матриксной металлопротеиназы 9 у больных раком гортани с регионарными метастазами. Цитологические препараты исследовались с помощью иммуноцитохимического метода. Материал был получен методом тонкоигольной аспирационной биопсии. Определены связи между экспрессией маркера и наличием метастазов. Доказана связь экспрессии молекулярных маркеров матриксной металлопротеиназы 2 и матриксной металлопротеиназы 9 с метастазированием в лимфатические узлы наличием прямых корреляционных связей, что позволяет рекомендовать исследования данных маркеров в качестве факторов наличия метастазов плоскоклеточного рака гортани в регионарные лимфатические узлы шеи.

Ключевые слова: рак гортани, метастазы, иммуноцитохимическое исследование, матриксная металлопротеиназа 2, матриксная металлопротеиназа 9.

ANALYSIS OF MATRIX METALLOPROTEINASES 2 AND 9 EXPRESSION RATE BY MEANS OF IMMUNOCYTOCHEMICAL DIAGNOSTIC TECHNIQUE IN PATIENTS WITH LARYNX CANCER WITH REGIONAL METASTASES

O.V. Kovtunenکو¹, S.M. Tymchuk², B.V. Shportko²

Abstract. In this study we investigated the expression levels of molecular markers of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 in patients with larynx cancer with regional metastases. Cytological specimens were examined by means of immunocytochemical technique. The material was obtained by fine-needle aspiration biopsy. A relationship

between the expression of the marker and the presence of metastases has been established. A link between the expression of molecular markers of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 with metastasis to lymph nodes in a direct correlation has been proved which allows us to recommend the study of these markers as factors in the metastatic squamous cell carcinoma of the larynx in the regional lymph nodes in the neck.

Key words: larynx cancer, metastases, immunocytochemical study, matrix metalloproteinase 2, matrix metalloproteinase 9.

¹State institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"

²Public institution "Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital"

Рецензент – д. мед. н. С.А. Левицька

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 51-55

Надійшла до редакції 06.10.2014 року

© О.В. Ковтуненко, С.М. Тимчук, Б.В. Шпортько, 2014

УДК 616.008.9:577.175.722]:616.124.2-092:616.12-008.331.1]-055.1

М.Ю. Колесник

ВПЛИВ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ЧОЛОВІКІВ ІЗ НЕУСКЛАДНЕНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Запорізький державний медичний університет

Резюме. Проаналізовано вплив інсулінорезистентності на структурно-функціональний стан міокарда в 172 чоловіків із неускладненою артеріальною гіпертензією. Встановлено, що для хворих із високою інсулінорезистентністю (індекс НОМА вище медіани) характерно збільшення розмірів лівого передсердя та схильність до концентричного ремоделювання лівого шлуночка.

Пацієнти з високими значеннями індексу інсулінорезистентності мають ехокардіографічні ознаки підвищення тиску наповнення лівого шлуночка після фізичного навантаження.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, інсулінорезистентність, лівий шлуночок.

Вступ. Серцева недостатність (СН) становить одну з найактуальніших проблем сучасної кардіології. На разі значна частина хворих з ознаками недостатності кровообігу (від 40 до 71 %) мають, як правило, збережену фракцію викиду лівого шлуночка (ЛШ) [5]. У цих пацієнтів на перший план виходять порушення діастолічної функції, які часто реєструються у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) та цукровим діабетом (ЦД).

Інсулінорезистентність (ІР) є провідним патогенетичним механізмом ЦД та існує задовго до маніфестації хвороби. Наявність цього патологічного стану спостерігається також у багатьох пацієнтів з ізольованою АГ та вважається незалежним предиктором розвитку серцевої недостатності (СН) [8]. Найбільш поширеним способом діагностики ІР вважається розрахунок індексу Homeostasis Model Assessment (НОМА). Значення більше 2,77 вважається патологічним. У попередніх роботах встановлено, що наявність ІР призводить до погіршення параметрів діастолічної функції ЛШ [7]. Але відкритим є питання впливу вираженості ІР на структурно-функціональний стан серця. Відомо, що збільшення індексу НОМА на кожну одиницю прогресивно підвищує ризик маніфестації як ЦД, так і кардіоваскулярних захворювань [6].

Мета дослідження. Встановити вплив інтенсивності ІР на структурно-функціональний стан міокарда ЛШ у чоловіків з неускладненою АГ.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на базі навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету. До роботи залучили 172 хворих на АГ II стадії. Критеріями залучення були наявність синусового ритму, здатність виконати пробу із фізичним навантаженням, значення індексу НОМА $\geq 2,77$, відсутність прийому антигіпертензивної терапії.

До критеріїв виключення відносили вторинні АГ, ішемічну хворобу серця, природжені та набуті вади серця, кардіоміопатії, цукровий діабет, хронічні захворювання легень, активні інфекційні та онкологічні хвороби, фракцію викиду ЛШ менше 45%, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв за формулою MDRD. Всі пацієнти давали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Проведення роботи погоджено з локальним етичним комітетом.

Пацієнтам проводили загальноклінічне та лабораторне обстеження згідно з уніфікованим клінічним протоколом «Артеріальна гіпертензія» (Наказ МОЗ № 384 від 24.05.2012). Усім учасникам дослідження проводили добовий моніторинг артеріального тиску (АТ) за допомогою

приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). Глюкозу визначали натще у плазмі венозної крові глюкозооксидазним методом. Глікований гемоглобін досліджували імунотурбідиметричним методом на автоматичному біохімічному аналізаторі Prestige 24i (Tokyo Boeki, Японія). Рівень імунореактивного інсуліну аналізували імуноферментним методом за допомогою приладу Digiscan-400 (ASYS Hitech GmbH, Австрія) з використанням комерційного набору (DRG Diagnostics, Німеччина). Розраховували індекс інсулінорезистентності НОМА за формулою: $\text{НОМА} = (\text{глюкоза натще, ммоль/л}) * (\text{інсулін натще, мкОд/мл}) / 22,5$.

Трансторакальну ехокардіоскопію виконували на ультразвуковому сканері MyLab 50 (Esaote, Італія). Оцінювали кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ. Розрахунок індексу маси міокарда (ІММЛШ) проводили за формулою Американського Товариства Ехокардіографії [3]. Фракцію викиду ЛШ розраховували за методом Simpson. Тип діастолічної дисфункції ЛШ встановлювали згідно з рекомендаціями Європейської Асоціації Ехокардіографії [13]. Оцінювали швидкість кровотоку під час раннього наповнення ЛШ (Е) та систоли передсердь (А) та їх співвідношення (Е/А). Визначали час сповільнення потоку у фазі раннього наповнення ЛШ (DT) та час ізвольометричного розслаблення ЛШ (IVRT). У режимі тканинного доплера досліджували ранню діастолічну швидкість руху септальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана (e'). Тиск наповнення ЛШ оцінювали за співвідношенням Е/е'.

Після стандартної ехокардіоскопії всім пацієнтам виконували субмаксимальний навантажувальний тест на тредмілі T2100 з використанням системи «Cardiosoft 6.0» (General Electric, США) за протоколом Bruce. Одразу після припинення фізичного навантаження пацієнтів повертали в горизонтальне положення на лівий бік та оцінювали співвідношення Е/е'. Патологічним вважали $\text{Е/е}' > 13$ [2].

Статистичний аналіз проводили за допомогою програми STATISTICA 6.0 (Statsoft, США) та Medcalc 11.6.0.0 (Medcalc Software, Бельгія). Аналіз нормальності розподілу показників встановлювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Дані описової статистики надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху. Якісні показники представлені у вигляді абсолютних значень та відсотків. Порівняння груп проводили за критерієм Манна-Уїтні. Кореляційний аналіз виконували за допомогою критерію Спірмена. Всі статистичні тести були двобічними, відмінності вважали значущими за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Медіана індексу НОМА склала 4,56. Відповідно до неї ми поділили обстежених осіб на дві групи: 1-ша група – зі значеннями індексу НОМА $< 4,56$; 2-га група – з індексом НОМА $\geq 4,56$. Клінічна характеристика пацієнтів представлена у табл.1. Пацієнти другої групи мали достовірно вищі індекс маси тіла (ІМТ) та окружність талії, рівень добового систолічного АТ, рівень глюкози, імунореактивного інсуліну, глікованого гемоглобіну та сечової кислоти. Це свідчить про кумулятивний ефект споріднених факторів ризику та невід'ємний зв'язок ІР з абдомінальним ожирінням, гіперурикемією та АГ.

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів

	АГ з індексом НОМА нижче медіани (n=86)	АГ з індексом НОМА вище медіани (n=86)	p
Вік, роки	50 (44-57)	50 (45-57)	0,82
Тривалість хвороби, роки	5 (2-9)	5 (3-10)	0,19
Активні курці, кількість осіб (%)	37 (43) %	30 (35%)	0,27
Індекс маси тіла, кг/м ²	28 (26,1-30,2)	31,4 (28,4-34,1)	<0,0001
Окружність талії, см	102 (93-105)	105 (100-113)	<0,0001
Офісний систолічний АТ, мм рт.ст.	143 (132-159)	145 (134-161)	0,3
Офісний діастолічний АТ, мм рт.ст.	93 (86-106)	95 (89-104)	0,2
Середньодобовий систолічний АТ, мм рт.ст.	135 (128-147)	140 (134-150)	0,017
Середньодобовий діастолічний АТ, мм рт.ст.	86 (81-92)	87 (82-93)	0,28
ШКФ за MDRD, мл/хв	95 (86-110)	96 (81-110)	0,6
Глюкоза плазми венозної крові, ммоль/л	5,2 (4,9-5,8)	5,6 (5,1-6,1)	0,004
Інсулін, мкОд/мл	14,7 (13,3-16,4)	25,8 (22,2-30,3)	<0,0001
НОМА індекс, од.	3,4 (3,1-3,9)	6 (5,3-7,4)	<0,0001
Глікований гемоглобін, %	5,1 (4,7-5,8)	5,5 (5-6)	0,014
Холестерин низької щільності, ммоль/л	4,3 (3,5-5)	3,9 (3,2-4,6)	0,06
Сечова кислота, мкмоль/л	356 (310-419)	386 (340-451)	0,005

Таблиця 2

Структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка залежно від вираженості інсулінорезистентності

	АГ з індексом НОМА нижче медіани (n=86)	АГ з індексом НОМА вище медіани (n=86)	P
Лінійний розмір ЛП, см	4,2 (3,9-4,6)	4,4 (4,1-4,8)	0,009
КДР, см	5,1 (4,8-5,4)	5,2 (4,9-5,4)	0,54
ІММЛШ, г/м ²	118 (100-148)	123 (106-159)	0,15
Наявність гіпертрофії ЛШ, кількість осіб (%)	47 (55%)	57 (66%)	0,12
ВТС	0,42 (0,36-0,46)	0,44 (0,39-0,49)	0,027
ФВ, %	70 (66-77)	70 (66-76)	0,94
E, м/с	0,57 (0,49-0,68)	0,61 (0,51-0,7)	0,31
A, м/с	0,6 (0,53-0,68)	0,63 (0,54-0,7)	0,25
E/A	0,96 (0,76-1,14)	0,97 (0,74-1,23)	1,0
DT, мс	191 (167-223)	184 (157-218)	0,34
IVRT, мс	88 (73-102)	87 (76-98)	0,59
e септ., см/с	7,9 (6,5-9,9)	7,4 (6,4-9,5)	0,38
e лат., см/с	10,7 (9,3-12,6)	10,5 (8-12,6)	0,41
E/e' септ. спокою	7,2 (6,3-8,5)	7,7 (6,5-9,3)	0,06
E/e' лат. спокою	5,4 (4,6-6,3)	5,3 (4,9-6,9)	0,91
E/e' середній спокою	6,4 (5,4-7,3)	6,5 (5,7-8)	0,1
E/e' септ. післянавантажувальний	7,5 (6,2-8,8)	8,1 (6,7-9,7)	0,04
E/e' лат. післянавантажувальний	6 (5-7,2)	6,1 (5-6,8)	0,9
E/e' середній післянавантажувальний	6,6 (5,7-7,9)	7,1 (6,1-8,6)	0,2
DT після навантаження, мс	172 (151-195)	170 (144-196)	0,59
Наявність діастолічної дисфункції ЛШ, кількість осіб (%)	39 (45%)	44 (51%)	0,44

Примітка. Дані надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху

Аналіз структурно-функціонального стану міокарда ЛШ засвідчив, що у пацієнтів із високою ІР реєструється достовірно вищий лінійний розмір лівого передсердя (табл. 2).

За рекомендаціями Європейського Товариства Кардіологів з АГ цей ехокардіографічний маркер має незалежне прогностичне значення та впливає на стратифікацію ризику хворих. Зокрема, у ряді досліджень збільшення розміру ЛП у хворих на АГ асоціювалося з підвищенням ризику інсульту [9, 10]. Реєстрували збільшення ВТС, що свідчить про схильність до концентричної геометрії ЛШ у пацієнтів з АГ та високою ІР (рис. 1).

Власне концентрична гіпертрофія ЛШ відмічалася у 40,7 % пацієнтів проти 29,1 % в осіб з індексом НОМА нижче медіани ($\chi^2=4,42$; $p=0,21$). Відомо, що концентрична геометрія ЛШ призводить до порушення діастолічної функції, збільшення тиску наповнення ЛШ. Встановлено, що вже на етапі концентричного ремоделювання ЛШ, без розвитку його гіпертрофії, спостерігається погіршення прогнозу хворих на АГ [11]. Співвідношення E/e', що характеризує тиск наповнення

ЛШ, достовірно не відрізнялося залежно від інтенсивності ІР у стані спокою. Проте нами зафіксовано статистично значиме збільшення септального E/e' після фізичного навантаження в пацієнтів із високою ІР. Показник E/e' впливає на прогноз при АГ, що встановлено в дослідженні ASCOT [14]. На кожну одиницю зростання E/e' кардіоваскулярний ризик збільшується на 17 %. Результати нашого дослідження свідчать про наявність прихованих порушень діастолічної функції ЛШ у хворих на АГ та високою ІР, що виявляються за допомогою проби з дозованим фізичним навантаженням. Раніше встановлено, що патологічні зміни показника E/e' під впливом фізичного навантаження мають незалежний прогностичний вплив та можуть свідчити про наявність СН зі збереженою фракцією викиду ЛШ [12].

При проведенні кореляційного аналізу встановлений зв'язок індексу НОМА з лінійним розміром лівого передсердя ($r=0,18$; $p=0,01$) та септальним співвідношенням E/e' після фізичного навантаження ($r=0,19$; $p=0,01$).

Патофізіологічні механізми, що зумовлюють негативний вплив ІР на стан міокарда ЛШ, поля-

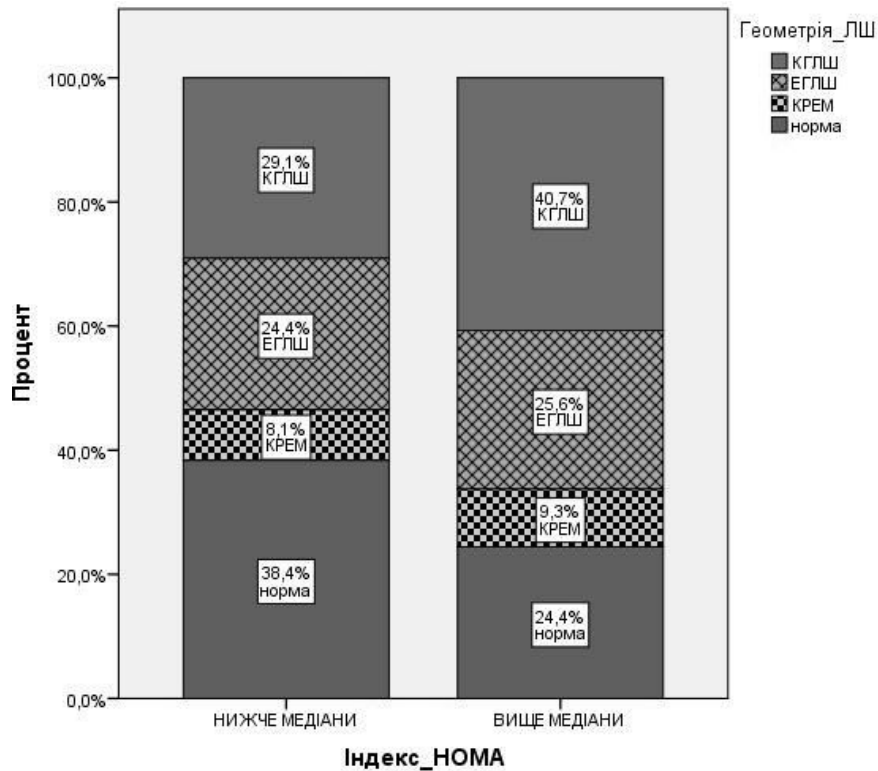


Рис. 1. Типи геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію зі значеннями індексу НОМА менше і більше медіани. КГЛШ – концентрична гіпертрофія лівого шлуночка, ЕГЛШ – ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка, КРЕМ – концентричне ремоделювання лівого шлуночка

гають у наступному. По-перше, гіперінсулінемія має здатність безпосередньо стимулювати гіпертрофію кардіоміоцитів. По-друге, ІР збільшує активність симпатичної нервової системи, що, у свою чергу, підвищує чутливість до ангіотензину-ІІ та його стимулювальних ефектів щодо синтезу колагену. Вказані зміни поряд із накопиченням кінцевих продуктів глікозування, дизрегуляцією матричних металопротеїназ створюють умови до збільшення міокардіальної жорсткості та формування діастолічної дисфункції ЛШ. По-третє, важливу роль відіграє енергетичний дефіцит, що виникає в результаті пригнічення циклу окиснення глюкози та накопиченню вільних жирних кислот. Раніше в експерименті на спонтанно гіпертензивних щурах нами встановлено, що при розвитку ЦД реєструється дефіцит аденілових нуклеотидів, знижується інтенсивність окисного фосфорилування та збільшується проникність мітохондріальної пори [1]. Оскільки розслаблення міокарда є енергозалежним процесом, то аспект енергодефіциту відіграє важливу роль у формуванні порушень діастолі.

Принциповим результатом нашого дослідження є встановлення факту, що хворі на АГ з високою ІР вже мають ехокардіографічні ознаки збільшеного тиску наповнення ЛШ, що з'являються під впливом фізичного навантаження. Раніше в дослідженні С. Russo та співавт. встановлено, що при маніфестації ЦД у хворих на АГ ці патологічні зміни реєструються уже і в стані спокою [4]. Оскільки ІР є модифікованим фактором ризику, то ранній вплив на неї може бути важли-

вим щодо профілактики не тільки ЦД, але й ураження міокарда та маніфестації СН.

Висновки

1. Не тільки наявність, але й ступінь вираженості інсулінорезистентності впливає на структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка у чоловіків з артеріальною гіпертензією.

2. Для осіб з високими значеннями індексу НОМА характерними є більші розміри лівого передсердя, схильність до концентричної геометрії лівого шлуночка та підвищений тиск наповнення лівого шлуночка після фізичного навантаження за співвідношенням Е/е'.

Перспективи подальших досліджень. Планується оцінити можливість впливу комбінованої антигіпертензивної терапії на параметри структурно-функціонального стану серця в чоловіків з АГ та ІР.

Література

1. Особенности функционирования митохондрий миокарда у крыс со спонтанной гипертензией (SHR) на фоне экспериментального сахарного диабета и атеросклероза / М.Ю. Колесник, И.Ф. Беленичев, Г.В. Дзяк [и др.] // Запорж. мед. ж. – 2012. – № 2. – С. 26-31.
2. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise / M.I. Burgess, C. Jenkins, J.E. Sharman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 1891-1900.
3. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings / R. Devereux, D. Alonso, E. Lutas [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1986. – Vol. 57. – P. 450-458.
4. Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence

- of heart disease / C. Russo, Zh. Jin, Sh. Homma [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12 (5). – P. 454-461.
5. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction / C.S. Lam, E. Donal, E. Kraigher-Krainer [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2011. – Vol. 13 (1). – P. 18-28.
 6. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease / J. Jeppesen, T. Hansen, S. Rasmussen [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 2112-2119.
 7. Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study / W. Dinh, M. Lankisch, W. Nick [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2010. – Vol.15 (9). – P. 1-12.
 8. Insulin resistance and risk of incident heart failure: Cardiovascular Health Study / D. Banerjee, M. L. Biggs, L. Mercer [et al.] // Circulation: Heart Failure. – 2013. – Vol. 6. – P. 364-370.
 9. Left atrial size in hypertension and stroke / G. Piotrowski, M. Banach, E. Gerds [et al.] // J. Hypertens. – 2011. – Vol. 29 (10). – P. 1988-1993.
 10. Left atrial enlargement and risk of ischemic stroke in elderly treated hypertensive patients / S.D. Pierdomenico, A.M. Pierdomenico, S. Di Carlo [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2014. – Vol. 27 (9). – P. 1179-1184.
 11. Prognostic value of left ventricular concentric remodeling in uncomplicated mild hypertension / S. D. Pierdomenico, D. Lapenna, A. Bucci [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2004. – Vol. 17 (11). – P. 1035-1039.
 12. Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise / D.J. Holland, S.B. Prasad, T.H. Marwick [et al.] // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2010. – Vol. 3. – P. 149-156.
 13. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10. – P. 165-193.
 14. Tissue doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy / A.S. Sharp, R.J. Tapp, S.A. Thom [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 747-752.

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У МУЖЧИН С НЕОСЛОЖНЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

М.Ю. Колесник

Резюме. Проанализировано влияние инсулинорезистентности на структурно-функциональное состояние сердца у 172 мужчин с неосложненной артериальной гипертензией. Установлено, что для больных с высокой инсулинорезистентностью (индекс НОМА выше медианы) характерны увеличение размеров левого предсердия и склонность к концентрическому ремоделированию левого желудочка. Пациенты с высокими значениями индекса инсулинорезистентности имеют эхокардиографические признаки повышения давления наполнения левого желудочка после физической нагрузки.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, левый желудочек.

Запорожский государственный медицинский университет

INFLUENCE OF INSULIN RESISTANCE ON THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF MYOCARDIUM OF THE LEFT VENTRICLE IN MALES WITH UNCOMPLICATED HYPERTENSION

M.Y. Kolesnyk

Abstract. The influence of insulin resistance on structural and functional state of the myocardium in 172 males with uncomplicated hypertension has been analyzed. The patients with high insulin resistance (HOMA index was above median) have higher left atrium dimension and tend to concentric remodeling of the left ventricle. Patients with high index HOMA values have echocardiographic signs of increased left ventricle filling pressure after exercise.

Key words: arterial hypertension, insulin resistance, left ventricle.

State Medical University (Zaporizhzhia)

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 55-59

Надійшла до редакції 01.09.2014 року

УДК 616.248-053.2-08:616.233

*O.K. Koloskova, O.O. Shahova, N.K. Bogutska***INDICATORS OF THE BRONCHIAL LABILITY AND HYPERREACTIVITY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND EXERCISE INDUCED BRONCHOCONSTRICTION**

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Abstract. The results of the analysis of the bronchial hyperreactivity indicators in 60 children suffering from asthma with exercise induced bronchoconstriction and without exercise induced bronchospasm are presented in the article. It has been established that higher bronchial lability was typical for children with asthma and exercise induced bronchoconstriction. The bronchial hypersensitiv-

ity to inhaled histamine in a concentration less than 0,4 mg/ml with 77 % specificity, 71 % post-test probability and significant odds ratio indicate a phenotype of childhood asthma with exercise induced bronchoconstriction.

Key words: asthma, children, phenotype, hyperreactivity, bronchial lability.

Introduction. Bronchial asthma (BA) is considered to be a multifactorial disease characterized by recurrent episodes of reverse variable bronchial obstruction, which are based on the increased airway hyperresponsiveness (AHR) to various stimuli [5, 6]. Nonspecific AHR to direct and indirect triggers may be considered as a key phenomenon of asthma, which is the basis of formation of its clinical symptoms, frequency and severity of exacerbations, AHR determines the course, severity, and controllability of the disease in general [8]. Bronchoconstriction caused or induced by exercise (EIB) often manifests among the first symptoms of BA, which may be a possible sign of bronchial hyperreactivity, which, in turn, is a diagnostic marker of BA [2, 4]. EIB is a transient narrowing of the inferior respiratory tract after significant physical activity with a decrease in forced expiratory volume in the first second by 10-15 % as compared to the basic value. EIB prevalence among patients with asthma is up to 90 % [10, 11]. Contradictory relationship exists between nature and severity of chronic inflammation of the bronchi, their hypersensitivity and hyperreactivity, which even starts to be doubtful in case they are used for clinical purpose [9]. There is a lack of scientific research on the evaluation of the diagnostic value of bronchial lability and hyperreactivity for verification of clinical subphenotypes of the different variants of the disease in order to determine the optimal therapeutic approaches in children [12].

Objective. To assess the indicators of nonspecific airway reactivity in children with asthma and EIB.

Material and methods. To achieve this goal according to the principles of bioethics in the Pulmonology Department of the Regional Pediatric Hospital (Chernivtsi) using simple random sample a cohort of school children with BA was generated and two clinical groups were formed. The first (I) group consisted of 30 children with asthma phenotype, accompanied by EIB (manifestation of bronchospasm after exercise in anamnesis, and index of bronchospasm (IBS) after dosed physical exercise (DFE) equal to at least 15 %), or "exercise induced

asthma". IBS was determined according to the recommendations [3] by assessing the response to DFE:

$$IBS = (FEV_{1\text{initial}} - FEV_1 \text{ after DFE}) / FEV_{1\text{initial}} \times 100\%$$

The II clinical group (control) included 30 patients, diagnosed with asthma whose phenotype was not characterized by above mentioned signs. At the average, the indices of bronchospasm in children in basic clinical group (according to both FEV_1 and MEF_{25-75}) were 3-5 times higher in comparison with the control group and nearly twice higher than the threshold of 15 %.

According to the main clinical features the groups of comparison were not significantly different. There were 63,3 % of boys in both clinical groups. There were 63,3±8,0% of inhabitants of the rural region among the children with asthma phenotype with EIB vs 66,7±8,8 % in the control group; the average age of the members of the first clinical group was 12,0±3,3 years, in children of the group of comparison – 11,1±3,4 years ($p>0,05$).

Bronchial lability was determined according to the recommendations [7] by assessing their response to DFE and inhalation of short acting β_2 -agonists (200 mcg of salbutamol) followed by calculation of bronchial lability as the sum of the components – IBS and bronchodilation index (IBD). A bronchomotor test to salbutamol was considered to be positive if IBD increased by more than 12 %.

Research of the bronchial hypersensitivity was performed using standardized spirometric test of histamine inhaling [2] on the basis of recommendations for standardization of the study [3]. Assessing the threshold concentration of histamine (PC_{20H}) was used to determine airway hypersensitivity [3].

Statistical analysis of the data was carried out from the position of Biostatistics [1]. The evaluation of the diagnostic value of tests was determined using sensitivity, specificity, positive predictive value and negative results and likelihood ratio test results. Risk assessment of the event realization was held on the basis of probability values of relative risk, odds ratio and post-test probability, as well as their confidence intervals.

Results and discussion. The estimation of parameters of bronchial lability in children of the groups of comparison, including IBD after the inhalation of salbutamol and mean values of the integrative indicator of the bronchial lability (ILB), are presented in table 1.

Thus, the significant difference between the values of the dilatation of the bronchi in response to the test with inhaled short-acting β_2 -agonist was revealed in patients of the main group: in children with exercise-induced asthma phenotype IBD and IBL were almost three times higher. Indices of the bronchial dilatation more than 15 % to confirm exercise-induced asthma were characterized by the specificity – 87 %, predictive value of a positive result – 73 %, but a significant proportion of false negative results – 58 %. The relative risk of asthma phenotype with EIB (in the case of IBD which exceeded 15 %) was 1,7 (95 % CI: 0,6-4,8) with odds ratio of 3,8 (95 % CI: 1,0-13,7).

Evident bronchial lability (IBL over 12 %) was observed in 90 % of patients of the main clinical group and only in 50 % of children with asthma without EIB ($P < 0,05$). Significantly increased bronchial lability (IBL more than 20 %) more frequently was recorded among patients with asthma phenotype accompanied by EIB (in 83,3 %) as compared to the second clinical group (13,3 %, $P < 0,05$). Risk indicators of the presence of ILB over 20 % were higher in patients with exercise-induced asthma phenotype as compared to the second group: relative risk – 5,3 (95 % CI: 2,1-13,5) and odds ratio – 32,5 (95 % CI: 7,8-135,1).

For a more detailed analysis of the sensitivity of the respiratory tract to DFE and bronchodilator effect

of the short-acting β_2 -agonists, the indicators of bronchial lability at different bronchial calibers were evaluated (table 2).

Thus, more expressive bronchial lability in patients with exercise induced asthma does not depend on the caliber of the bronchi, and is defined by both bronchospasmodic and bronchodilative components. Negative bronhomotor test with salbutamol at the level of small bronchi was observed only in 6,7 % of patients with exercise-induced asthma and almost in every third representative of the second clinical group (27 %, $P > 0,05$). However, excessive bronchodilation (IBD over 30 %) significantly more often was recorded in children with asthma and EIB (30 %) than in patients with asthma phenotype without EIB (16 %, $P < 0,05$).

The trend towards greater severity of the bronchial hyperresponsiveness was revealed in children with exercise-induced asthma phenotype. In particular, PC_{20H} was $1,2 \pm 0,4$ mg/ml in patients of the main group versus $2,3 \pm 0,8$ mg/ml in the representatives of the group of comparison ($p > 0,05$). It was noted that the expressive bronchial hyperresponsiveness ($PC_{20H} < 0,4$ mg/ml) was observed in more than half of the patients of the main clinical group (56 %) and only in 22 % of children of the group of comparison ($p > 0,05$) and increased the relative risk of the exercise-induced asthma phenotype by 1,9 (95 % CI: 0,8-4,4) with odds ratio of 4,3 (95 % CI: 1,2-15,4). Post-test probability of detecting of the exercise-induced phenotype of asthma in excessive airways hypersensitivity was equal to 71 % at moderate specificity (77,3 %). Diagnostic value of the indicators of the bronchial lability and hypersensitivity in confirming the exercise-induced bronchial asthma as compared

Table 1

Indicators of bronchial lability in schoolchildren of clinical groups (M \pm m)

Clinical groups of children with BA		Number. of children	Bronchodilation index, %	Index of bronchial lability, %
I	Children with EIB	30	15,6 \pm 2,8	41,4 \pm 3,1
II	Children without EIB	30	6,7 \pm 1,4	12,5 \pm 1,4
p			<0,05	<0,05

Table 2

Indicators of the bronchial lability of the different caliber of bronchi in children of the clinical groups (M \pm m)

Caliber of bronchi	Bronchial lability indices, %	Children with BA and EIB, n=30	Children with BA and without EIB, n=30	p
Small	IBS	24,8 \pm 4,9	6,4 \pm 2,1	<0,05
	IBD	29,6 \pm 5,5	19,0 \pm 3,0	>0,05
	IBL	57,1 \pm 6,5	24,8 \pm 3,3	<0,05
Medium	IBS	34,5 \pm 2,9	10,5 \pm 2,2	<0,05
	IBD	37,7 \pm 5,9	16,1 \pm 3,3	<0,05
	IBL	71,7 \pm 5,7	26,7 \pm 3,4	<0,05
Large	IBS	32,1 \pm 2,9	11,8 \pm 1,7	<0,05
	IBD	28,4 \pm 7,5	9,9 \pm 3,5	<0,05
	IBL	61,7 \pm 6,7	22,3 \pm 3,4	<0,05

Table 3

Diagnostic value of parameters of nonspecific bronchial hyperreactivity in confirming BA with EIB

Indices of bronchial lability and hyperresponsiveness	Diagnostic value, %				Likelihood ratio	
	Sensitivity	Specificity	predictive value		of positive result	of negative result
			positive result	negative result		
IBD >20%	92	60	37	97	21,3	0,4
IBL > 30%	26	84	71	42	1,6	0,8
PC ₂₀ H<0,4 mg/ml	56	77	49	61	2,5	0,6

to the opposite phenotype of asthma is shown in the table 3.

Consequently, indicators of the bronchial lability and hyperresponsiveness for confirming the exercise induced bronchial asthma as compared to its opposite phenotype were highly specific, but with a significant proportion of false negative results.

Conclusions

1. Excessive bronchial lability is typical for children with exercise-induced asthma. IBL over 30 % was highly significant with high proportion of false negative results to confirm asthma with EIB as compared to the opposite phenotype.

2. IBD which exceeds 20 % is the most sensitive indicator in detecting exercise-induced asthma with a significant level of likelihood ratio, which reflects a high lability of the airways in exercise testing.

3. Indicators of the bronchial hypersensitivity to inhaled histamine in a concentration less than 0.4 mg/ml with moderate specificity, post-test probability and significant odds ratio confirm exercise-induced asthma phenotype.

Prospects for future research – identifying the main paraclinic characteristics of the disease which reflect inflammation and bronchial hyperresponsiveness in children with BA and EIB.

References

1. Біостатистика: [за ред. проф. В.Ф. Москаленка]. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
2. Anderson S.D. Assessment of EIB: What You Need to Know to Optimize Test Results / S.D. Anderson, P. Kipelen // Immunology And Allergy Clinics of North America. – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. 363-368.
3. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Exercise-induced Bronchoconstriction /

- J.P. Parsons, T.S. Hallstrand, J.G. Mastrorade [et al.] // Am. J. of respiratory and critical care medicine. – 2013. – Vol. 187, №9. – P. 1016-1027.
4. Assessment of Exercise-Induced Bronchoconstriction in Adolescents and Young Children / J.C. van Leeuwen, J.M. Driessen, E.T. Kersten [et al.] // Immunology And Allergy Clinics of North America. – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. 381-394.
5. Exercise-induced bronchoconstriction and asthma / D.M. Dryden, C.H. Spooner, M.K. Stickland [et al.] // Rep. Technol. Assess. (Full Rep). – 2010. – Vol. 189. – P. 1-154.
6. Exercise-Induced Wheeze, Urgent Medical Visits, and Neighborhood Asthma Prevalence / T.R. Mainardi, R.B. Mellins, R.L. Miller [et al.] // Pediatrics. – 2013. – Vol. 131, № 1. – P. 127-135.
7. Exercise-induced bronchospasm in children with asthma in the United States: Results from the Exercise-Induced Bronchospasm Landmark Survey / N.K. Ostrom, N.S. Eid Craig, T.J. Colice [et al.] // Allergy and Asthma Proceedings. – 2011. – Vol. 32, № 6. – P. 425-430.
8. Hilberg T. Etiology of exercise-induced asthma: physical stress-induced transcription / T. Hilberg // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2007. – Vol. 7 (1). – P. 27-32.
9. Methacholine-induced airway hyper-reactivity phenotypes / E.J. Gartman, E.K. Dinino, P. Koo [et al.] // J. Asthma. – 2013. – Vol. 50, № 6. – P. 629-633.
10. Perception of bronchoconstriction: a complementary disease marker in children with asthma / M. Nuijsink, W.C. Hop, J.C. Jongste [et al.] // J. Asthma. – 2013. – Vol. 50, № 6. – P. 560-564.
11. Rethinking the Prevalence of Exercise Induced Bronchoconstriction in Patients with Asthma / J.M. Gaffin, A. Bouzaher, M. McCown [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2013. – Vol. 111, № 6. – P. 567-568.
12. What Makes a Difference in Exercise-Induced Bronchoconstriction: An 8 Year Retrospective Analysis / Han-Ki Park, Jae-Woo Jung, Sang-Heon Cho [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 87-155.

ПОКАЗАТЕЛИ ЛАБИЛЬНОСТИ И ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ БРОНХОВ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ФИЗИЧЕСКОГО УСИЛИЯ

О.К. Колоскова, А.А. Шахова, Н.К. Богуцкая

Резюме. Результаты анализа показателей гиперреактивности бронхов у 60 детей, больных бронхиальной астмой с бронхоконстрикцией физического усилия и без бронхоспазма физического напряжения, представлены в статье. Установлено, что детям, больным бронхиальной астмой физического усилия, присуща выраженная лабильность бронхов. Показатели гиперчувствительности бронхов к ингаляции гистамина в концентрации менее 0,4 мг/мл со специфичностью 77 %, посттестовой вероятностью 71 % и с достоверным соотношением шансов свидетельствуют о наличии у детей фенотипа астмы физического напряжения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, фенотипы, гиперреактивность, лабильность бронхов.

**ПОКАЗНИКИ ЛАБІЛЬНОСТІ ТА ГІПЕРРЕАКТИВНОСТІ БРОНХІВ У ДІТЕЙ,
ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ФІЗИЧНОГО ЗУСИЛЛЯ***О.К. Колоскова, О.О. Шахова, Н.К. Богуцька*

Резюме. Результати аналізу показників гіперреактивності бронхів у 60 дітей, хворих на бронхіальну астму з бронхоконстрикцією фізичного зусилля та без бронхоспазму фізичної напруги, представлені в статті. Встановлено, що дітям, хворим на бронхіальну астму фізичного зусилля, притаманна виразніша лабільність бронхів. Показники гіперчутливості бронхів до інгаляцій гістаміну в концентрації менше 0,4 мг/мл зі специфічністю 77 %, посттестовою вірогідністю 71 % та з вірогідним співвідношенням шансів свідчать про наявність у дітей фенотипу астми фізичної напруги.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, фенотипи, гіперреактивність, лабільність бронхів.

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 60-63

Надійшла до редакції 30.10.2014 року

© О.К. Koloskova, O.O. Shahova, N.K. Bogutska, 2014

УДК 612.017.11-021.3-053.2-07

*Л.В.Костюченко***РАННЯ ДІАГНОСТИКА ТЯЖКИХ КОМБІНОВАНИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ**

КЗЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів

Резюме. Тяжкий комбінований імунodefіцит – велика гетерогенна група генетично детермінованих дефектів імунітету з глибоким дефіцитом кількості і/або функції Т- і В-лімфоцитів, а іноді і NK-клітин. У роботі представлено досвід роботи з хворими на тяжкі комбіновані імунodefіцити з метою встановлення ранніх клінічних та лабораторних маркерів SCID. Проведено клінічно-генеалогічний та клінічно-лабораторний аналіз 22 хворих на SCID і пацієнтів групи порівняння, визначено найбільш типові ознаки хвороби та час їх появи. Встановлено, що при SCID хворі не мають особ-

ливих специфічних клінічних симптомів до маніфестації інфекцій, а ранніми ознаками хвороби можуть бути обтяжений випадками смерті дітей у ранньому віці сімейний анамнез та лімфопенія нижче $3,0 \times 10^9/\text{л}$ у 77,3 % осіб, що може використовуватись як скринінгова лабораторна ознака в умовах України. Запропоновано алгоритм діагностики SCID та обговорено доцільність впровадження в практику неонатального скринінгу цієї патології.

Ключові слова: тяжкий комбінований імунodefіцит, діти, інфекційні ускладнення, рання діагностика.

Вступ. Тяжкий комбінований імунodefіцит (Severe combined immunodeficiencies, SCID) – це генетично гетерогенна група захворювань, які характеризуються глибоким порушенням функції або відсутністю Т- і В-клітин, а іноді і NK-лімфоцитів. Описано близько 20 нозологічних форм SCID, що відрізняються між собою характером успадкування, локалізацією генетичного дефекту, механізмами патогенезу, популяційним складом лімфоцитів, але мають схожі клінічні прояви [1,11]. Сумарна частота всіх варіантів SCID оцінюється як 1 на 50-75 тис. живих народжених [3].

Всі варіанти SCID мають спільні клінічні симптоми. Як правило, захворювання дебютує у віці до трьох місяців із тяжких резистентних до лікування інфекцій: ураження дихальних шляхів, персистувальна діарея, зумовлені як патогенними, умовно-патогенними, так і опортуністичними збудниками; гепатити різної етіології, шкірно-слизовий кандидоз. Хворі значно відстають у фізичному розвитку через постійні енергетичні

затрати на боротьбу з інфекціями та хронічну діарею [3, 4]. В імунологічній практиці SCID вважається «невідкладним станом», оскільки без належних імунореконструктивних втручань смертність даної категорії осіб сягає 100 % у віці до двох років, а ефект від лікування напряму залежить від своєчасності діагностики [3, 4]. Терапією першого вибору всіх форм SCID є реконституція імунної системи шляхом трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку (ТСК) [6,8]. При ранньому її проведенні, контролі інфекційного синдрому та ретельному моніторингу, рівень виживання пацієнтів становить 97 % [3, 6].

В Україні діагностика SCID стала можливою впродовж останніх 15 років з впровадженням у практику флоуцитометричних методів імунодіагностики. Верифікація ж нозологічного варіанта SCID можлива лише за співпраці з ведучими європейськими центрами, що спеціалізуються з питань генетичної діагностики первинних імунodefіцитів. Тож дотепер більшість хворих на SCID гине в перші місяці життя від інфекційних

ускладнень, і діагноз прижиттєво встановлюється вкрай рідко. На жаль, недоступними є також згадані вище сучасні методи терапії.

Мета дослідження. Встановлення ранніх клінічних та лабораторних маркерів SCID.

Матеріал і методи. У 1995-2013 рр. у Західноукраїнському центрі дитячої імунології діагностовано 22 випадки SCID, у семи з них діагноз підтверджено генетичними методами. Вік встановлення діагнозу – від 10 днів до двох років трьох місяців. Час спостереження за хворими становив від кількох днів до одного року. У шести дітей SCID було діагностовано помертно. У трьох родинах було по двоє дітей, хворих на SCID. Групу порівняння утворили 17 хворих на муковісцидоз (CF) віком до двох років і наявністю мутацій у гені *CFTR*, характерних для тяжкого перебігу захворювання. Вибір такої групи порівняння підпорядкований основній меті дослідження і зумовлений схожістю клінічної картини SCID та CF. Використовувалися клінічно-анамнестичні, генеалогічні методи, лабораторні та інструментальні методи, націлені на пошук інфекційних ускладнень. Кількісна оцінка основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів проводилася методом проточної цитофлуометрії з моноклональними антитілами («Becton Dickinson»). Рівень Ig A, M, G у сироватці крові досліджувався імуноферментним методом. Визначення активності ADA та PNP в еритроцитах і молекулярно-генетичні дослідження методом секвенування ДНК проведені в зарубіжних лабораторіях: «Erasmus» (м.Роттердам, Нідерланди) та Централно-Східноєвропейському центрі діагностики первинних імунодефіцитів (м.Дебрецен, Угорщина).

Статистична обробка результатів виконувалась за допомогою пакета програм «STATISTICA FOR WINDOWS 5.0» (Statsoft, USA) та NCSS-PASS.

Результати дослідження та їх обговорення. Поглиблений клінічно-генеалогічний та клінічно-лабораторний аналіз, проведений у хворих на SCID і пацієнтів групи порівняння, дозволив визначити найбільш типові ознаки цієї форми під та час їх появи (табл.1).

У хворих на SCID спостерігався ранній дебют інфекційних проявів захворювання – з народження або з перших місяців життя, тяжкий прогресуючий перебіг інфекційного синдрому з ураженням нижніх дихальних шляхів (пневмонії у 95,5 % хворих), кишечнику (хронічна діарея/мальабсорбція – у 68,2 %), розвитком сепсису (у 45,5 %). Характерними були також малосимптомні поліорганні ураження (гепатити – 50 %, нефрити – 22,7 %, енцефаліти – 36,4 %), значний відсоток з яких діагностували лише патоморфологічно. Клінічний перебіг SCID схожий на тяжку форму муковісцидозу; встановлено, що за основними симптомами (прогресуюче відставання у фізичному розвитку, інфекції нижніх дихальних шляхів, хронічна діарея/мальабсорбція) ці захворювання практично не відрізняються між собою.

Однак значуща різниця виявлена щодо захворюваності на гепатити ($p < 0,05$), менінгоенцефаліти ($p < 0,05$), сепсис ($p < 0,05$) та етіологічної значущості в генезі інфекційних процесів опортуністичних збудників (у 63,6 % хворих на SCID, $p < 0,001$), зокрема CMV та *Pneumocystis carinii*. Ускладнення БЦЖ, виявлені у 36,4 % вакцинованих хворих, також можуть бути клінічним маркером SCID. Важливою особливістю інфекційного синдрому при SCID є багатогогнищевість уражень: три і більше локусів інфекцій упродовж життя спостерігалось у 77,3 % хворих, проте у 22,7 % пацієнтів перша в житті інфекція призвела до смерті.

Ретельний збір сімейного анамнезу дозволяє запідозрити SCID за випадками малюкової смертності в родині (виявляли у 55,6 % хворих).

Серед лабораторних показників досить чутливими щодо підозри на SCID виявилися зміни в загальному аналізі крові: лейкопенія менше $4,5 \times 10^9/\text{л}$ виявлена в 40,9 % пацієнтів, а стійка лімфопенія нижче $3,0 \times 10^9/\text{л}$ – у 77,3 %, що може використовуватись як скринінгова лабораторна ознака в умовах України. Схожі результати отримані при вивченні чутливості (86 %) та специфічності (94 %) лімфопенії $< 2,8 \text{ Г/л}$ щодо ранньої діагностики SCID серед дітей перших місяців життя [13]. Максимальну діагностичну інформативність при SCID має визначення основних популяцій лімфоцитів: 100% хворих мали дефіцит абсолютної кількості $\text{CD}3^+$ -лімфоцитів, а також $\text{CD}4^+$ - та $\text{CD}8^+$ -клітин, у 81,3 % пацієнтів – кількості В-клітин та у 62,5 % – НК-клітин. Усі показники, що стосуються Т-ланки імунітету (рівні $\text{CD}3^+$, $\text{CD}4^+$, $\text{CD}8^+$ -клітин), значно нижчі, ніж у пацієнтів групи порівняння (табл.2). Відносна кількість імунокомпетентних клітин – менш чутливий лабораторний показник, оскільки в частині випадків на тлі лімфопенії і/або наявності у хворого феномену заселення материнських лімфоцитів відсоткова кількість Т-лімфоцитів істотно перевищувала межу – менше 20 %, прийняту ESID одним із критеріїв діагнозу SCID. Дослідження сироваткових Ig A, M та G встановило їх значуще зниження відносно групи порівняння (табл.2), проте в частині осіб показники не відрізнялися від норми (Ig A – у 50% пацієнтів, Ig M – у 51,25 %, Ig G – у 87,5 % осіб) або навіть перевищували її (Ig A – у 12,5 %, Ig M – у 25 % пацієнтів). Це засвідчує низьку інформативність цих показників для діагностики SCID і не дозволяє послуговуватися ними без дослідження імунофенотипу лімфоцитів.

Встановлення імунофенотипу SCID мало ключове значення не тільки для діагностики, а й для вибору напрямків генетичного обстеження і визначення нозологічного варіанта SCID. Генетична діагностика SCID проведена у 27,3 % (6/22) хворих на SCID, що у 88,3 % (5/6) випадків дозволило верифікувати такі нозологічні форми SCID: дефіцит RAG1 (синдром Омена), дефіцит IL-2RA, дефіцит Artemis, дефіцит ADA та X-

Таблиця 1

Прояви інфекційного синдрому у хворих на тяжкі комбіновані імунodefіцити

Локалізація	Клінічні прояви	Кількість хворих				Вік появи, роки, медіана (мінімум-максимум) [нижній-верхній квартилі]	CF (n=17)
		SCID (n=22)		CF (n=17)			
		Абс. число	%	Абс. число	%		
Гострі інфекції дихальних шляхів та ЛОР-органів	РРІ	3	13,6	–	–	0,5 (0,23-0,75)	–
	Рецидивний бронхіт	6	27,3	15	88,2	0,45 (0,13-1) [0,2-0,75]*	0,2 (0-0,4)[0,1-0,3]
	Пневмонії	21	95,5	11	64,7	0,3 (0-1,2) [0,2-0,5]	0,2 (0,04-1,1)[0,1-0,3]
	Отити	4	18,2	2	11,8	0,38 (0,2-1) [0,23-0,75]	1,2 (0,7-1,7)
Сумарна частота гострих інфекцій дихальних шляхів та ЛОР-органів		21	95,5	16	94,1	0,2 (0-0,75)[0,13-0,33]	0,2 (0-0,4)[0,1-0,25]
Хронічні інфекції дихальних шляхів	Хронічний бронхіт	6	27,3	5	29,4	0,5 (0,3-2,3) [0,5-0,75]	0,7 (0,4-1,8)[0,5-1,4]
	Пневмонії > 3 епізодів	2	9,1	2	11,8	0,68 (0,6-0,75)	0,65 (0,3-1)
	Хронічні отити	2	9,1	–	–	1,05 (1-1,1)	–
Сумарна частота хронічних інфекцій дихальних шляхів та ЛОР-органів		6	27,3	5	29,4	0,68 (0,5-2,3)	1 (0,5-1,8)[0,7-1,4]
Очі	Рецидивний гнійний кон'юнктивіт	2	9,1	2	11,8	0,1 (0,1-0,1)	0,1 (0-0,2)
	Рецидивні піодермії	5	22,7	2	11,8	0,2 (0,1-0,5) [0,2-0,25]	0,1 (0-0,2)
Шкіра, підшкірна клітковина	Абсцеси та флегмони	2	9,1	–	–	0,6 (0,5-0,75)	–
	Стоматити	9	40,9	–	–	0,3 (0-0,8) [0,25-0,75]	–
	Хронічна діарея/мальабсорбція	12	54,6	17	100	0,5 (0-1) [0,2-0,68]**	0,1 (0-0,5)[0-0,2]
Органи травлення	Гепатити	11	50*	3	17,6	0,25 (0-1,2) [0,2-0,75]*	1,7 (0,7-1,8)
	Гнійні менінгіти та менінгоенцефаліти	8	36,4*	–	–	0,4 (0,1-1,2) [0,2-1]	–
Центральна нервова система	Нефрити	4	18,2	–	–	0,58 (0,2-1,2) [0,23-1,05]	–
	Пієлонефрити	1	4,6	–	–	0,1	–
Інфекції нирок і сечовивідних шляхів*	Сепсис	10	45,5*	–	–	0,6 (0-1,2) [0,2-0,8]	–
	Остеомієліт	1	4,6	–	–	0,8	–

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою, ** – $p < 0,01$ порівняно з контрольною групою; РРІ – рецидивні респіраторні інфекції з ураженням верхніх дихальних шляхів

Таблиця 2

Імунологічні показники у хворих на тяжкі комбіновані імунодефіцити

№ п/п	Показники	Медіана (мін-макс) [нижній-верхній квартилі]		р	Відсоток хворих на SCID, у яких виявлено		
		SCID	CF		зниження	норма	підвищення
	Leu, Г/л	4,75 (1,3-13,7) [2,5-8,7]	11,3 (6-11,3) [8,3-14,2]	<0,0001	40,9	54,5	4,5
	Лум, Г/л	1,31 (0,28-3,86) [0,8-1,9]	5 (1,9-11,7) [3,1-6,2]	<0,00005	77,3	22,7	0
	CD3 ⁺ , %	24,5 (0-74) [3,55-53]	58 (50-78) [55-65]	<0,005	75	25	0
	CD3 ⁺ , Г/л	0,13 (0-0,70) [0,04-0,44]	2,17 (1,29-5,4) [1,61-3,5]	<0,000005	100	0	0
	CD4 ⁺ , %	9,5 (0-50) [1,78-28,5]	34 (22-63) [29-42]	<0,005	93,8	6,2	0
	CD4 ⁺ , Г/л	0,065 (0-0,47) [0,01-0,18]	1,5(0,74-4,37) [0,91-2]	<0,000005	100	0	0
	CD8 ⁺ , %	6,5 (0-51) [0,92-18,5]	18 (15-25) [17-21]	<0,05	68,8	31,2	0
	CD8 ⁺ , Г/л,	0,046 (0-0,53) [0,015-0,144]	0,68 (0,4-2,03) [0,47-1,1]	<0,000005	100	0	0
	CD19 ⁺ , %	18,5 (0-97,3) [1-40,25]	19,5(8-33) [17-28]	>0,1	50	18,8	31,2
	CD19 ⁺ , Г/л	0,14 (0-2,03) [0,01-0,36]	0,99 (0,3-2,37) [0,58-1,12]	<0,01	81,3	6,2	12,5
	CD16/56 ⁺ , %	15,5 (0-52) [4-40,15]	12 (4-20) [10-15]	>0,1	43,8	6,2	50
	CD16/56 ⁺ , Г/л	0,19 (0-0,703) [0,03-0,489]	0,49(0,17-1,04) [0,28-0,81]	>0,05	62,5	37,5	0
	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,45 (0-35,1) [0,2-2,15]	1,87(1,2-3,3) [1,6-2,1]	>0,05	31,3	62,5	6,2
	Ig A, мг/дл	18,5 (0-177) [0-50]	137(20-265) [65-176]	<0,0005	37,5	50	12,5
	Ig M, мг/дл	46,5 (0-270) [20,9-142]	123(40-215) [96-148]	<0,05	43,8	31,3	25
	Ig G, мг/дл	404,5 (105-1053) [262,8-648]	966(368-1688) [807-1105]	<0,0001	37,5	62,5	0

Примітка. р – вірогідність порівняно з даними групи порівняння (хворі на CF)

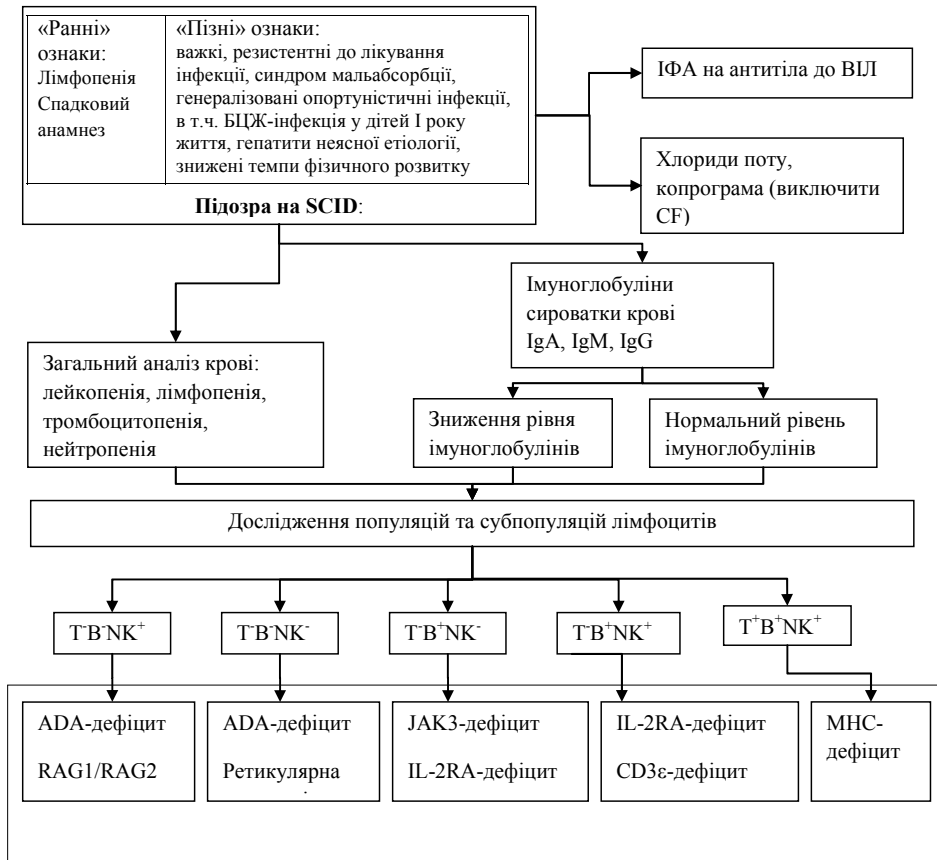


Рис. Алгоритм обстеження хворих з підозрою на SCID

зчеплений SCID (дефіцит IL-2RG, gc-chain deficiency) і в останньому випадку дозволило вважати аналогічним діагноз з у двох померлих хлопчиків з цієї сім'ї. У сім'ї з підвищеним ризиком відтворення синдрому Омена (дефіцитом RAG1) при наступній вагітності проведена пренатальна діагностика і народилася здорова дитина.

Отже, для хворих на SCID не вдалося встановити чітко окреслених клінічних маркерів, але наявність у крові дитини перших місяців життя стійкої лімфопенії може слугувати лабораторним індикатором цього стану та бути причиною для дообстеження – визначення показників клітинного імунітету, а надалі – генетичного дослідження з визначенням мутацій генів, відповідальних за розвиток тої чи іншої форми SCID, відповідно до встановленого імунофенотипу.

На підставі проведеного дослідження клінічних, імунологічних та генетичних характеристик SCID та з урахуванням досвіду інших країн був розроблений алгоритм обстеження дітей при підозрі на SCID (рис.).

Загальна смертність у підгрупі хворих на SCID за час спостереження становила 90,9 %, усі діти помирали від інфекцій. Медіана виживання – 0,73 року, від 0,01 до 4 років, нижній і верхній квартилі – 0,2 та 1,2 року відповідно.

Радикальні методи лікування, а саме трансплантація стовбурових клітин, за існуючим світовим досвідом, показана усім хворим на SCID. Десять наших хворих (45,4 %) отримували ліку-

вання внутрішньовенними імуноглобулінами (IVIg), з них шість дітей отримували регулярну замісну терапію з часу встановлення діагнозу в дозі 600-800 мг/кг, а також адекватну супровідну терапію антибіотиками, протигрибковими та протівірусними середниками. Двоє з них були скеровані на ТСК і вижили (діти з дефіцитом ADA та X-зчепленим SCID), а інші 4 – померли. Отже, ТСК є високоефективним методом корекції SCID. Проте умовою успіху таких втручань є рання діагностика захворювання, швидкий підбір донора і агресивна протиінфекційна терапія на етапі підготовки до ТСК та після трансплантації.

Недостатня інформативність доступних у рутинній клінічній практиці методів діагностики та великий ризик для життя, пов'язаний із можливістю інфекційних ускладнень SCID вже в перші місяці після народження, зумовили наступні дослідження в цьому напрямку та впровадження в практику неонатального скринінгу в США визначення специфічного для наївних Т-клітин показника TRECs (T-cell receptor excision circles) [5, 7, 9, 10, 12, 13]. З січня 2008 р. така програма неонатального скринінгу стартувала у штаті Вісконсін, а з 2009 р. – в штаті Масачусетс, і на теперішній час визнана успішною і рекомендована до впровадження Наглядовим комітетом над спадковими розладами в новонароджених і дітей на всій території США [5, 13]. Обговорюється доцільність впровадження цього методу раннього виявлення SCID і в країнах Європи, проте це потребує

значних фінансових затрат та додаткового оснащення лабораторій, що займаються програмами неонатального скринінгу [2, 7]. На теперішній час, окрім США, метод впроваджено в Швеції і планується до впровадження в Німеччині та інших країнах Західної Європи. Також визначення TRECs використовують у багатьох клініках світу з метою селективного скринінгу (у дітей перших місяців життя, які поступають для стаціонарного лікування інфекцій, інших станів, що можуть вказувати на імовірність імунодефіцитів), як більш дешевий метод, порівняно з дослідженнями популяційного складу лімфоцитів [2, 9]. Цей досвід слід враховувати для покращення раннього та більш повного виявлення SCID в Україні.

Висновки

1. У хворих на тяжкий комбінований імунодефіцит спостерігається важкий, швидко прогресуючий перебіг інфекційного синдрому у вигляді ураження нижніх дихальних шляхів (пневмонії, бронхіти), кишечника (хронічна діарея/малъабсорбція), розвитку сепсису, що переважають у клінічній картині, а також малосимптомних поліорганных уражень (гепатити, нефрити, енцефаліти), в етіології яких важливе місце посідають опортуністичні збудники, включно з БЦЖ-інфекцією.

2. Клінічна картина тяжкого комбінованого імунодефіциту в дебюті хвороби неспецифічна і потребує диференціації насамперед з муковісцидозом та ВІЛ-інфекцією.

3. Ранніми ознаками тяжкого комбінованого імунодефіциту, що можна виявити до маніфестації інфекційного синдрому, є вказівки на обтяжений сімейний анамнез та лімфопенія в аналізі крові, які притаманні лише частині хворих.

Перспективи подальших досліджень. У зв'язку з відсутністю ранніх клінічних «маркерних» ознак перспективним та ефективним методом виявлення SCID на теперішній час є неонатальний скринінг: визначення наївних Т-лімфоцитів за допомогою показника TRECs. Впровадження тотального неонатального скринінгу на SCID в Україні на даний час неможливе через високу вартість у масштабах країни, проте варта уваги ідея щодо селективного скринінгу на SCID серед дітей перших місяців життя, що по-

купають в обласні стаціонари з інфекціями різноманітної локалізації. Це сприятиме ранньому та більш повному виявленню SCID, розвитку радикальних методів їх терапії.

Література

1. Buckley R.H. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution / R.Y. Buckley // *Ann Rev Immunol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 625-655.
2. Defining combined immunodeficiency / C.M. Roifman, R. Somech, F. Kavadas [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 130 (1). – P. 177-183.
3. European Society for Immunodeficiencies [електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.esid.org>
4. Fischer A. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy / A. Fischer, F. Le Deist, S. Hacein-Bey-Abina // *Immunol. Rev.* – 2005. – Vol. 203. – P. 98-109.
5. Immune Deficiency Foundation [електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://primaryimmune.org/idf-advocacy-center/idf-scid-newborn-screening-campaign>.
6. Long-term immune reconstitution and outcome after HLA-identical T-cell-depleted bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency: a European retrospective study of 116 patients / E. Haddad, P. Landais, W. Friedrich [et al.] // *Blood.* – 1998. – Vol. 91 (10). – P. 3646-3653.
7. McGhee S.A. Potential costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency / S.A. McGhee, E.R. Stiehm, E.R. McCabe // *J. Pediatr.* – 2005. – Vol. 147 (5). – P. 603-608.
8. Muench M.O. In utero transplantation: baby steps towards an effective therapy / M.O. Muench // *Bone Marrow Transplant.* – 2005. – Vol. 35(6). – P. 537-547.
9. Newborn screening for severe T and B cell immunodeficiency in Israel: a pilot study / R. Somech, A. Lev, A.J. Simon [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2013. – Vol. 15 (8). – P. 404-409.
10. Pediatric Severe Combined Immunodeficiency [електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/888072-overview>
11. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee / R.S. Geha, L.D. Notarangelo, J.L. Casanova [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120 (4). – P. 776-794.
12. Puck J.M. Neonatal Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) / J.M. Puck // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2011. – Vol. 23 (6). – P. 667-673.
13. Puck J.M. SCID Newborn Screening Working Group. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation / J.M. Puck // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120 (4). – P. 760-768.

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ТЯЖЕЛЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Л.В. Костюченко

Резюме. Тяжелый комбинированный иммунодефицит – большая гетерогенная группа генетически детерминированных дефектов иммунитета с глубоким дефицитом количества и/или функции Т- и В-лимфоцитов, а иногда и NK-клеток. В работе представлен опыт работы с больными тяжелыми комбинированными иммунодефицитами с целью определения ранних клинических и лабораторных маркеров SCID. Проведен клинико-генеалогический и клинико-лабораторный анализ 22 больных SCID и пациентов группы сравнения, определены наиболее типичные признаки болезни и время их появления. Установлено, что при SCID больные не имеют специфических клинических симптомов вплоть до манифестации инфекций, а ранними признаками болезни могут быть указания в семейном анамнезе на случаи смерти детей в раннем возрасте и лимфопения ниже $3,0 \times 10^9/\text{л}$ у 77,3% больных, что можно использовать в

качестве скринингового лабораторного признака в условиях Украины. Предложен алгоритм диагностики SCID. Обсуждается целесообразность внедрения в практику неонатального скрининга SCID.

Ключевые слова: тяжелый комбинированный иммунодефицит, дети, инфекционные осложнения, ранняя диагностика.

EARLY DIAGNOSTICS OF SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCIES

L.V. Kostiuchenko

Abstract. Severe combined immunodeficiency is a big group of genetically determined immunological defects with a profound quantitative and/or functional deficiency of T- and B-cells, and sometimes NK-cells. The article contains our own experience of observation of patients with severe combined immunodeficiencies to establish early clinical and laboratory markers of SCID. A clinical, genealogical and laboratory analysis of 22 SCID patients and a comparison group was performed, the most common symptoms of this kind of PID and the time of their appearance were identified. It was found that the SCID patients do not have specific signs up to the manifestation of clinical symptoms of infections, and as early signs of the disease can be considered an eventful family history with children deaths at early age and lymphopenia below $3.0 \times 10^9 / l$ in 77,3 % of patients that can be used as screening laboratory finding in our country. An algorithm for diagnosis of SCID was proposed and the feasibility of practical implementation of neonatal screening for this disease was discussed.

Key words: severe combined immunodeficiency, children, infectious complications, early diagnostics.

Western Ukrainian Specialized Children's Medical Center (Lviv)

Рецензент – доц. Г.Д. Коваль

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 63-69

Надійшла до редакції 14.10.2014 року

© Л.В.Костюченко, 2014

УДК 618.19-006.6-02:575.224]-036.8(477.85)

¹*Т.В. Крук, ¹О.П. Пересунько, ²Р.А. Волков*

МУТАЦІЇ ГЕНІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЇХ БЛИЗЬКИХ РОДИЧІВ У ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

²Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича

Резюме. На основі проведеного дослідження генотипування двох варіантів (GSTP1 та GSTT1) мутацій гена глутатіон-S-трансферази у плазмі крові хворих на рак молочної залози, родичів I ступеня спорідненості та практично здорових жінок Чернівецької області, робиться висновок про доцільність використання цього

дослідження як додаткового молекулярно-генетичного маркера визначення групи високого ризику захворювання, як прогностичного фактору для подальшого нагляду та уточнюючої діагностики.

Ключові слова: глутатіон-S-трансфераза, генотипування мутацій, рак молочної залози, родичі, прогноз.

Вступ. Рак молочної залози (РМЗ) – гетерогенне за етіологією захворювання, від 5 % до 18 % випадків якого є генетично детермінованими [1, 8, 10]. За даними молекулярно-генетичних досліджень, мутації таких генів, як p53, BRCA1 та BRCA2, GST, PTEN та інші, пов'язані з високим ризиком розвитку раку молочної залози.

Відомо, що однією з груп генів, які асоціюються з розвитком різних захворювань, у тому числі й онкологічних, є гени ферментів детоксикації ксенобіотиків [3, 4, 9].

Глутатіон-S-трансфераз (GST) (фермент II фази детоксикації ксенобіотиків) відіграє суттєву роль у забезпеченні захисту клітин від вільних радикалів, регуляції процесів перекисного окиснення ліпідів, алкілуванні білків, метаболізмі великої групи ксенобіотиків, у тому числі хіміо-

терапевтичних препаратів [1, 4]. Гени GST характеризуються вираженим природним поліморфізмом, зумовленим відмінностями в послідовності нуклеотидів. Нині найбільш вивченим є поліморфізм генів GSTT1, GSTM1 та GSTP1. Приблизно половина осіб європейської раси – гомозиготи за делецією гена GSTM1, близько 15 % – за делецією гена GSTT1 [7, 6].

Поліморфізм гена GSTP1 пов'язаний зі зміною нуклеотиду аденіну (A) на гуанін (G), що призводить до заміни амінокислоти в пептидного ланцюга молекули ферменту, викликаючи зниження його активності і, отже, збільшення накопичення в організмі токсичних речовин. За рахунок цього носії генотипу G/G мають підвищений ризик розвитку різних форм раку. В осіб, що мають варіант G, може бути підвищена чутливість до

© Т.В. Крук, О.П. Пересунько, Р.А. Волков, 2014

препаратів, які використовуються для хіміотерапії раку, та при цьому погіршити її переносимість.

Ген GSTT1 кодує амінокислотну послідовність ферменту тета-1, глутатіон-S-трансферази, який міститься в еритроцитах і бере участь в очищенні організму від багатьох ксенобіотиків (зокрема хлорметанів та інших промислових канцерогенів). У разі делеції (відсутності) гена GSTT1 фермент тета-1, глутатіон-S-трансфераза не утворюється, у результаті чого здатність організму позбавитися від деяких шкідливих сполук значно знижується. Це призводить до підвищення ризику розвитку різних форм раку, а також ішемічної хвороби серця [2, 5, 7].

У літературі існує багато праць щодо вивчення поліморфізму генів GST для визначення молекулярно-генетичних факторів прогнозу токсичності хіміотерапевтичного лікування хворих на РМЗ. Подальші дослідження необхідні для розробки не тільки індивідуального підходу до призначення хіміотерапії, але й для визначення ризику розвитку раку.

Мета дослідження. Вивчити варіанти мутації гена глутатіон-S-трансферази (GST) – GSTT1 та GSTP1 у хворих на рак молочної залози, родичів I ступеня спорідненості та практично здорових жінок.

Матеріал і методи. Генотипування мутацій 313A→G у гені GST P1, GST-T1del у гені GST T1 та CGC→CCC у гені p53 проведені в крові 101 хворої на РМЗ, 50 родичів I ступеня спорідненості, 50 пацієнтів – практично здорові (контрольна група).

Загальну геномну ДНК виділяли з крові згідно зі стандартним протоколом з використанням протеїнази K та додецилсульфату натрію як детергенту [6, 9].

Для генотипування проводили ампліфікацію відповідного фрагменту ДНК методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням розроблених нами пар праймерів RV1001+ RV1002, RV1003 + RV1004 для гена BRCA1, RV1103+ RV1104 для гена GST T1, RV1301+ RV1302 для гена GST P1, RV1303+ RV1304 для гена p53. Кількість ДНК для проведення ПЛР становила 50 нг на реакцію. Ампліфікацію ДНК проводили в середовищі такого складу: 1× буфер для ПЛР (PCR-buffer, Qiagen, США), MgCl₂- 2 мМ, суміш dNTP – 0.4 мМ кожного, праймери – 1 мМ кожного, ДНК-полімераза (HotStartTaq, Qiagen) – 3 од. активності на реакцію. Загальний об'єм реакційної суміші складав 50 мкл. ПЛР проводили з використанням ампліфікатора PTC-100 (MJ Research Inc, США) за такою програмою: (1) початкова активація ДНК-полімерази – 95°C, 2 хв; (2) денатурація ДНК – 94°C, 45 с; (3) гібридизація праймерів – 54°C для праймерів RV1001+ RV1002 та RV1003 + RV1004; 58 °C для всіх інших праймерів, 40 с; (4) синтез ДНК – 72°C, 1 хв; (5) закінчення ампліфікації – 72°C, 8 хв; (6) припинення реакції – 4°C. Загальна кількість циклів ампліфікації – 35.

Аналіз результатів ПЛР проводили методом електрофорезу у 2 % агарозному гелі (Маниатис и др., 1984). Для візуалізації ДНК гель забарвлювали етидієм бромідом та фотографували в ультрафіолетовому світлі на установці GelDoc 2000 (BioRad, США). Для визначення довжини отриманих фрагментів їх електрофоретичну рухливість порівнювали з рухливістю ДНК-маркера Gene Ruler DNA Leader Mix (Fermentas, Литва).

Для виявлення поліморфізму в генах, GST P1, p53 отримані продукти ПЛР обробляли рестриктазами. Для гена GST P1 використовували рестриктазу Alw 26I; для гена p53 - рестриктазу Bsh 1236I. Реакцію проводили згідно з рекомендаціями виробника ферментів (Fermentas, Литва). Отримані рестриктні фрагменти аналізували методом електрофорезу в 10 % поліакриламідному гелі у випадку коротких фрагментів або 2 % агарозному гелі в інших випадках (Маниатис и др., 1984). Виявлення делецій у ген GSTT1 здійснювали методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Як позитивний контроль успішності ПЛР використовували ампліфікацію фрагментів гена BRCA1. Гомозиготні форми із делецією обох копій гена GSTT1 ідентифікували за відсутністю відповідного фрагмента на електрофореграмі. Відповідно, наявність цих фрагментів на електрофореграмах свідчила про гомо- або гетерозиготність за нормальною копією гена. Очікувані довжини фрагментів ДНК та розташування сайтів пізнавання застосованих рестриктаз проводили за допомогою пакета програм комп'ютерної обробки даних DNASTAR із використанням послідовності відповідних генів, яка наявна в базі даних Genbank.

Результати дослідження та їх обговорення. При визначенні частоти алелів, генотипів, генотипів простого одонуклеотидного поліморфізму GSTP1 промоторної зони гена GST у хворих на рак молочної залози вивчено наступне.

Встановлено, що „дикий” алель траплявся в досліджуваних хворих на рак молочної залози у 49,5 % (n=50) (табл. 1), тоді як патологічний „мутантний” P1 варіант ідентифікували у 8,9 % (n=9) випадків. Серед жінок контрольної групи „дикий” алель траплявся в 48 % (n=24), а мутація в гомозиготі – 4 % (n=4).

Статистична обробка отриманих результатів (табл. 1) засвідчила, що „мутантний” алель однаково часто траплявся як серед хворих на РМЗ, так і серед практично здорових осіб контрольної групи (p>0,05).

Розподіл генотипів за поліморфним варіантом GTSP1 гена GST серед досліджуваних відповідає очікуваному при рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 2). Серед досліджуваних хворих однаково часто виявлені як гомозиготи за домінтними алелями (50 %), так і гетерозиготи (41,6 %; табл. 2).

При аналізі груп дослідження встановлено, що домінуючим генотипом серед хворих на РМЗ

Таблиця 1

**Результати досліджень гена GST – P1 у хворих на рак молочної залози,
родичів та контрольної групи, абс., %**

Ген GST – P1			
Хворі на рак молочної залози (n=101)	«ii» 50	Гомозигота норма	49,5%
	«vv» 9	Гомозигота мутант	8,9%
	«iv» 42	Гетерозигота	41,6%
Родичі (n=50)	«ii» 25	Гомозигота норма	50%
	«vv» 3	Гомозигота мутант	6%
	«iv» 22	Гетерозигота	44%
Контрольна група (n=50)	«ii» 24	Гомозигота норма	48%
	«vv» 4	Гомозигота мутант	8%
	«iv» 22	Гетерозигота	44%
Контрольна група+родичі (n=100)	«ii» 49	Гомозигота норма	49%
	«vv» 7	Гомозигота мутант	7%
	«iv» 44	Гетерозигота	44%

Таблиця 2

Частоти генотипів GTSP1 поліморфізму гена GST у хворих на рак молочної залози

Групи	Генотип			Pii	Pvv	Ho	He	D	χ^2	P
	ii	vv	iv							
Хворі на РМЗ (n=101)	50	9	42	0,43	0,28	0,36	0,37	0,32	3,06	0,04
Контрольна (n=50)	24	4	22	0,34	0,36	0,73	0,52	0,33	3,39	0,06
Всього	74	13	64	0,62	0,51	0,31	0,58	0,19	0,89	0,32

Примітка. 1. Pii – відносна частота алеля ii, Pvv – відносна частота алеля vv. 2. Ho і He – фактична і очікувана гетерозиготності відповідно. 3. D – відносне відхилення очікуваної гетерозиготності від фактичної. 4. χ^2 – критерій справедливості „нульової“ гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю

Таблиця 3

**Результати досліджень гена GSTT1 у хворих на рак молочної залози,
родичів та контрольної групи**

Ген GSTT1			
Хворі на рак молочної залози (n=101)	«+» 68	здорові	67,3 %
	«-» 33	мутант	32,7 %
Родичі (n=50)	«+» 44	здорові	88 %
	«-» 6	мутант	12 %
Контрольна група (n=50)	«+» 39	здорові	78 %
	«-» 11	мутант	22 %
Контрольна група+родичі (n=100)	«+» 83	здорові	83 %
	«-» 17	мутант	17 %

Таблиця 4

Частоти дикого та мутаційного алеля поліморфізму гена GSTT1

Групи спостереження	алель (дикий)	алель (мутант)	Статистична обробка	
			χ^2	P
Хворі на ХС (n=101)	68 (67,3%)	33 (32,7%)	7,06;	<0,05
Контрольна (n=50)	39 (78%)	11 (22%)		

був гомозиготний СС варіант (49,5 %), у той час як частки інших двох – меншими (41,6 % гетерозигот і 8,9 % Т-„мутантних” гомозигот відповідно (табл. 1).

Контрольна група характеризувалася вищим відсотком гомозигот (48 %; n=24) при менших частках гетерозигот за іv – варіантом генотипів (44 %; n=22) (табл. 1). У той же час частка гомозигот за мутантним іі – генотипом (8 %; n=4) практично збігалася з аналогічними показниками у хворих на РМЗ (8,9 %; n=9).

Аналіз розподілу часток генотипів за поліморфним віриантом GSTP1 гена GST засвідчив, що в контрольній групі даний розподіл відповідає очікуваному при рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 2) при наявності тенденції до збільшення рівня гетерозиготності ($p > 0,05$). Серед хворих на РМЗ відмічене статистично вірогідне збільшення фактичної гетерозиготності ($p > 0,05$).

Також нами проведено вивчення частоти алелів, гаплотипів, генотипів простого однонуклеотидного поліморфізму промоторної зони гена GSTT1 у хворих на РМЗ, родичів та контрольної групи (табл. 3).

Серед 101 хворої на РМЗ у 33 випадках були виявлені мутації гена GSTT1 (32,7 %). У контрольній групі ці мутації спостерігалися у 22 % випадків (n=11). У родичів хворих мутаційно алель траплявся у 12 % (n=6).

У результаті молекулярно-генетичного дослідження встановлено, що „дикий” алель виявлено в більшості досліджуваних (табл. 4): у 67,3 % (n=68) випадків, тоді як патологічний „мутантний” варіант ідентифікували у 32,7 % (n=33) випадків.

Характерним для контрольної групи було переважання дикою алеля – 78 % (n=39).

Висновки

1. Вперше проведено генотипування мутацій генів глутатіон-S-трансферази показало наявність мутантних гомозиготних варіантів за GSTP1 – у 9 (8,5 %) хворих на рак молочної залози, 3 (6 %) родичів, 4 (8 %) пацієнок контрольної групи; за GSTT1 – у 33 (23,7 %) хворих на рак молочної залози, 6 (12 %) родичів, 11 (22 %) пацієнок контрольної групи.

МУТАЦИИ ГЕНОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИХ БЛИЗКИХ РОДСТВЕННИКОВ В ЧЕРНОВИЦКОЙ ОБЛАСТИ

Т.В. Крук, А.П. Пересунько, Р.А. Волков

Резюме. На основе проведенного исследования генотипирование двух вариантов (GSTP1 и GSTT1) мутаций гена глутатіон-S-трансферазы (GST) в плазме крови больных раком молочной железы, родственников I степени родства и практически здоровых женщин Черновицкой области, делается вывод о целесообразности использования этого исследования в качестве дополнительного молекулярно-генетического маркера определения группы высокого риска заболевания как прогностического фактора для дальнейшего наблюдения и уточняющей диагностики.

Ключевые слова: глутатіон-S-трансфераза, генотипирование мутаций, рак молочной железы, родственники, прогноз.

2. Високі значення показників GSTP1, GSTT1 не тільки у хворих на рак молочної залози, але й у практично здорових родичів та контрольній групі – можуть бути рекомендовані як додатковий молекулярно-генетичний маркер високого ризику захворювання на рак молочної залози як прогноз для жінок Карпатського регіону України.

Література

1. Вікові особливості поліморфізму генів глутатіон-S-трансфераз M1 і T1 у мешканців Одеської області / О.О. Сметюк, М.М. Чеснокова, Ю.І. Бажора // Досягнення біол. та мед. – 2009. – № 2 (14). – С. 65-67.
2. Поліморфізм в генах человека, асоціюючихся с биотрансформацией ксенобиотиков / В.А. Спицын, С.В. Макаров, Г.В. Пай [и др.] // Вестн. ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 97-105.
3. Расса Х. Сравнительная оценка способов выделения ДНК из гистологических срезов опухолей молочной железы / Х. Расса // Актуал. пробл. акуш. і гінекол., клін. імунол. та мед. генетики: Зб. наук. праць. Вип. 14. – Київ-Луганськ, 2007. – С. 282-288.
4. Фетисова И.Н. Поліморфізм генів глутатіон-S-трансфераз в семьях с первичным бесплодием / И.Н. Фетисова // Мед. генетика. – 2006. – Т. 5, № 11 (53). – С. 31-34.
5. Association between glutathione-S-transferase GSTP1 genotypes, GSTP1 over-expression, and outcome in epithelial ovarian cancer / R.E. Howells, K.K. Dhar, P.R. Hoban [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2004. – Vol. 14. – P. 242-250.
6. Association of GSTP1 Polymorphism and Survival for Esophageal Cancer / J.M. Lee, T.M. Wu, Y.C. Lee [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2005. – Vol. 11. – P. 4749-4753.
7. Cisplatin-induced long-term hearing impairment is associated with specific glutathione S-transferase genotypes in testicular cancer survivors / J. Oldenburg, S.M. Kraggerud, M. Cvancarova [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 708-714.
8. Glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and colorectal cancer risk: a prospective study / D.M. Gertig, M. Stampfer, C. Haiman [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2004. – Vol. 7, № 11. – P.1001-1005.
9. Glutathione S-Transferase P1 polymorphism (Ile105Val) predicts cumulative neuropathy in patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy / T. Lecomte, B. Landi, P. Beaune [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2006. – Vol. 12. – P 3050-3056.
10. McIlwain C.C. Glutathione S-transferase polymorphisms: cancer incidence and therapy / C.C. McIlwain, D.M. Townsend, K.D. Tew // Oncogene. – 2006. – Vol. 25. – P.1639-1648.

MUTATIONS IN THE GENES OF GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AND THEIR CLOSE RELATIVES LIVING IN CHERNIVTSI REGION*T.V. Kruk, O.P. Peresunko, R.A. Volkov*

Abstract. Based on genotyping study of two variants (GSTP1 and GSTT1) of gene mutations glutathione-S-transferase (GST) in the blood plasma of patients with breast cancer, relatives of I degree of kinship and healthy women of Chernivtsi region, we made a conclusion as to the usefulness of this study as additional molecular genetic marker, determining high-risk disease as a prognostic factor for further observation and specifying diagnostics.

Key words: glutathione-S-transferase, genotyping mutations, breast cancer, relatives, prognosis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 69-73

Надійшла до редакції 21.10.2014 року

© Т.В. Крук, О.П. Пересунько, Р.А. Волков, 2014

УДК 615.273:[616.314-77:616:379-008.64

*О.О. Максимів***ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КВЕРЦЕТИНУ ЯК ТЕРАПІЇ СУПРОВОДУ ПРИ ПРОТЕЗУВАННІ ПОВНИМИ ЗНІМНИМИ ПРОТЕЗАМИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Вивчено ефективність застосування кверцетину як терапії супроводу при протезуванні повними знімними протезами для обробки слизової оболонки протезного ложа для профілактики запальних та дистрофічних розладів. Доведено високу ефективність запропонованих профілактичних заходів відносно підготовки слизової оболонки у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Застосування кверцетину із комбінованим ентеральним та місцевим способом (аплікація на тканини протезного ложа) вірогідно зменшує клінічні прояви запалення, призводить до відновлення балансу оксидантно-

протиоксидантної системи і, за ефективністю, вище від традиційного ентерального введення препарату. Враховуючи те, що ефект від лікувально-профілактичних заходів нестійкий, редукується за деякими показниками упродовж шести місяців після закінчення курсу лікування, тому потребує проведення повторних курсів у даній категорії пацієнтів два рази на рік.

Ключові слова: протезне ложе, цукровий діабет 2-го типу, перекисне окиснення ліпідів, протиоксидантна дія, профілактика.

Актуальність проблеми. Захворювання тканин пародонта та слизової оболонки (СО) на сьогоднішній день характеризуються високою розповсюдженістю в популяції [1, 5, 6]. Частота та тяжкість цих захворювань є значно вищими в осіб, обтяжених загальносоматичними захворюваннями, зокрема, захворюваннями ендокринної системи. Серед захворювань ендокринних залоз найбільш розповсюдженим є цукровий діабет (ЦД) [5]. За даними різних авторів, поширеність захворювань пародонта в осіб, хворих на ЦД, становить 46-86 % [1, 5, 6], а захворювань СО порожнини рота було встановлено, що при ЦД спостерігаються виразні зміни в СО, де відмічаються дистрофічні процеси, які сприяють її легкій подразливості та гальмують регенерацію [7, 8]. При цьому у пацієнтів даної категорії встановлені мікроангіопатії, особливо артеріоло- та капілярнопатії, зміни реологічних показників крові та гемостазу [1, 6]. Важливе значення в розвитку запальних змін тканин протезного ложа при ЦД відіграє посилення патогенного впливу мікрофлори ротової порожнини, зниження загальної

реактивності організму, зростання інтенсивності оксидативного та нітрозитивного стресу на тлі недостатньої активності чинників протиоксидантного захисту [1, 3-6].

Таким чином, легка подразливість СО ротової порожнини та загальмованість процесів регенерації у ній, з одного боку, та мікробна агресія з іншого, створюють несприятливі умови для адаптації до знімних протезів у хворих на ЦД.

Оптимізація процесів адаптації принесла б суттєву користь при протезуванні цього контингенту пацієнтів. Для покращення адаптації до повних знімних протезів використовували пірацетам, який позитивно впливає на метаболічні процеси в мозку, стимулює створення енергії, покращує кровопостачання мозкових структур. Все це призводить до зменшення психоемоційної напруги, яка зумовлена наявністю протеза. Однак суттєвого впливу пірацетаму на стан СО ротової порожнини не встановлено [9].

Для підвищення ефективності процесів адаптації до знімних зубних протезів за допомогою використання природного адаптогена – елеутеро-

коку [9]. Однак екстракт елеутерококу стимулює створення гормонів глюкокортикостероїдів і, таким чином, може підвищувати рівень глюкози, що робить його прийом недоцільним для застосування при ЦД.

Останнім часом у різноманітних галузях медицини широко впроваджено застосування кверцетину – ангіопротектора, антигіпоксанта і антиоксиданта, коректора мікроциркуляції [2, 3, 6, 11, 12, 14]. Кверцетин знижує проникність судинної стінки, в'язкість крові, здатність еритроцитів та тромбоцитів до агрегації, покращує мікроциркуляцію [12, 14, 17]. Кверцетин ефективно гальмує вільнорадикальне окиснення ліпідів біомембран, підвищує активність антиоксидантних ферментів, стабілізує цитохром P-450, має мембраностабілізуючу, протизапальну дію [2, 9, 11, 16]. Є також повідомлення щодо застосування його в 1) кардіології (ішемічна хвороба серця, нейроциркуляторна дистонія), 2) неврології (ішемічний інсульт, клімактеричний, вертебрально-больовий синдром, нейрорефлекторні прояви остеохондрозу хребта), 3) діабетології (мікро-, макроангіопатії, нефропатії), 4) хірургії (гнійно-запальні захворювання м'яких тканин, місцеві променеві ураження після рентген- і гамма-променевої терапії, для їх профілактики), 5) стоматології (пародонти, ерозивно-виразкові ураження СО ротової порожнини) [2-4, 7-17]. Тобто, результати досліджень переконують, що курс лікування кверцетином сприятиме істотному покращенню антиоксидантного гомеостазу, процесів мікроциркуляції, кисневого забезпечення та репаративної здатності усіх тканин, у т.ч. СО у хворих на ЦД, при підготовці тканин протезного ложа до протезування знімними протезами та профілактики розвитку ускладнень.

Мета дослідження. Вивчити ефективність застосування кверцетину для профілактики прогресування запальних та дистрофічних розладів СО протезного ложа у хворих на ЦД як терапії супроводу при протезуванні повними знімними протезами.

Матеріал і методи. Представлені в роботі результати отримані при обстеженні та лікуванні 60 хворих на ЦД типу 2 середньої тяжкості, компенсованого та субкомпенсованого, віком від 42 до 56 років, яким були встановлені повні знімні протези.

За методом профілактики всі хворі були розподілені на дві групи: перша (30 осіб) – з призначенням кверцетину перорально по 1 г (1/2 чайної ложки) 2 рази на добу за 30 хв до вживання їжі (розчинивши гранули у 1/2 склянки води), упродовж одного місяця. Друга група (30 осіб) – додатково застосовували кверцетин місцево (2 г гранул кверцетину розчиняли в 10 мл горячої води до отримання гелю) і зі щоденною аплікацією гелем на ділянку протезного ложа упродовж місяця.

Для реалізації мети заплановані наступні завдання: проаналізувати характер впливу кверцетину на стан тканин протезного ложа, дослідити

динаміку показників інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), окиснювальної модифікації білків (ОМБ), стану системи протиоксидантного захисту (ПОЗ) у хворих на ЦД типу 2.

Клінічне стоматологічне обстеження розпочинали з ретельного збору анамнезу, приділяючи особливу увагу анамнезу хвороби, а саме: спадковості (обтяжена чи необтяжена), тривалості перебігу ЦД, його тяжкості і стану компенсації. Оцінювали стан СО ротової порожнини, кісткової основи, а саме альвеолярних відростків та частин тіла щелеп і твердого піднебіння на верхній щелепі, та стану альвеолярної частини на нижній щелепі [1]. Оцінку стану СО протезного ложа проводили за класифікацією Супле [1].

Інтенсивність ОМБ у сироватці крові визначали за методом Дубініної О.Є. та співавт. у модифікації І.Ф. Мешишена. Вміст у крові молекулярних продуктів ПОЛ – ізольованих подвійних зв'язків (ПЗ) у сполуках, дієнових кон'югатів (ДК) (І.А. Волчегорський і співавт.) , маленового альдегіду (МА) у плазмі крові та Ер – за методом (Ю.А. Владимірова, А.І. Арчакова). Вміст у крові відновленого глутатіону (ВГ) – титраційним методом за О.В. Травіною в модифікації І.Ф. Мешишена, І.В. Петрової. Статистична обробка матеріалу проведена з використанням сучасних параметричних і антропометричних методів варіаційної статистики.

Згідно з умовами Гельсінської Декларації (2000), до початку проведення дослідження пацієнтам у доступній формі була пояснена мета дослідження, можливі ускладнення, незручності, переваги, пов'язані з участю в дослідженні. Згідно з рекомендаціями, пацієнти були проінформовані про методи дослідження, профілактичні засоби і режим їх застосування, про потенційні користь і ризик, можливий дискомфорт при проведенні діагностики, профілактики і лікування. За умови отримання поінформованої згоди (у письмовій формі) пацієнтам проведено дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення.

При обстеженні у хворих на цукровий діабет 2-го типу виявлена різна піддатливість СО. У частини обстежених пацієнтів вона характеризувалася тонкою атрофованою СО з натягнутим шаром, яка покривала альвеолярний відросток і частину твердого піднебіння, що відповідало II класу за Супле. У більшості пацієнтів СО була розпушена, покривала повністю атрофований альвеолярний відросток, частину твердого піднебіння, що відповідало III класу за Супле. Але в групах досліджуваних виявили різне: у 1-й групі піддатливість СО II класу за Супле виявлено – (23,3 %) у семи осіб; з III класу – (76,7 %) у 23 осіб, у 2-й гр. зазначене співвідношення складало відповідно 8 (26,7 %) та 22 (73,3 %) (табл. 1).

Отже, стан СО, що відповідав III класу за Супле, у три рази перевищував стан СО II класу за Супле, що відповідає даним багатьох авторів щодо СО при ЦД. Одним із проявів такого стану СО є гіпосалівація, яка має місце при ЦД.

Таблиця 1

Розподіл хворих за групами дослідження залежно від методу профілактики

Групи обстежених	Клас піддатливості слизової оболонки	
	II клас	III клас
Перша група (n=30)	7 (23,3%)	23 (76,7%)
Друга група (n=30)	8 (26,7%)	22 (73,3%)

Примітка. * – зміни вірогідні порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$); ** – зміни вірогідні порівняно з показником після лікування у 1-й групі ($p < 0,05$)

Таблиця 2

Показники інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків та стан чинників протиокисдантного захисту у хворих на цукровий діабет у динаміці лікування кверцетином, (M±m)

Термін	Показники, од. вимір.	Групи обстежених хворих	
		2-га група (n=20)	1-а група (n=20)
До лікування	МА плазми, мкмоль/л	4,42±0,023*	4,47±0,083*
	ІІЗ, Е220/мл крові	6,26±0,092*	6,24±0,130*
	ДК, Е232/мл крові	2,89±0,027*	2,87±0,021*
	АКДНФГНХ, о.од.г/л білка	2,85±0,043*	2,84±0,026*
	ГВ, мкмоль/л	0,62±0,007*	0,61±0,004*
Після лікування	МА плазми, мкмоль/л	2,98±0,026**/**	3,19±0,054**/**/#
	ІІЗ, Е220/мл крові	4,64±0,028**/**	4,93±0,109**/**/#
	ДК, Е232/мл крові	2,32±0,022**/**	2,44±0,006**/**/#
	АКДНФГНХ, о.од.г/л білка	2,46±0,028**/**	2,55±0,029**/**
	ГВ, мкмоль/л	0,75±0,004**/**	0,69±0,003**/**/#
Через 3 місяці	МА плазми, мкмоль/л	2,65±0,012**	2,88±0,034**/**/#
	ІІЗ, Е220/мл крові	3,97±0,076**/**	4,02±0,112**/**
	ДК, Е232/мл крові	1,92±0,013**/**	1,98±0,067**/**
	АКДНФГНХ, о.од.г/л білка	1,95±0,078**/**	2,16±0,006**/**/#
	ГВ, мкмоль/л	0,88±0,165**	0,85±0,043**

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$); ** – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у пацієнтів 2-ї групи ($p < 0,05$)

При застосуванні терапії кверцетином у хворих на ЦД встановлено суттєве зниження інтенсивності ПОЛ (табл. 2). Доказом протиокисдантної дії зазначеного препарату є вірогідне зменшення вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові осіб обох груп після лікування. Зокрема, вміст МА у плазмі крові пацієнтів 1-ї групи після лікування порівняно з показником до лікування зменшився в 1,4 раза ($p < 0,05$) та в 1,5 раза ($p < 0,05$) у 2-й групі з наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Більш виражений вплив на процеси ПОЛ спостерігали при аналізі вмісту МА у плазмі через три місяці після лікування: в 1-й групі – в 1,6 раза ($p < 0,05$), у 2-й групі – в 1,7 раза ($p < 0,05$). Аналогічним чином змінювалися показники вмісту МА у Ер, ІІЗ, ДК у пацієнтів обох груп у динаміці лікування (табл.

2). Максимальне гальмування утворення в крові проміжних токсичних продуктів ПОЛ спостерігали через три місяці після лікування. Так, вміст ІІЗ після лікування в 1-й групі зменшився в 1,2 раза ($p < 0,05$), через три місяці – в 1,6 раза ($p < 0,05$); у 2-й групі після лікування – в 1,3 раза, через три місяці – в 1,6 раза ($p < 0,05$). Проведене дослідження ефективності запропонованої схеми лікування хворих на ЦД у віддалений термін (три місяці) вказує на сприятливий вплив кверцетину щодо гальмування процесів ПОЛ, що підтверджує потужні протиокисдантні властивості даного препарату.

Аналіз показників інтенсивності ОМБ (табл. 2) показав зниження вмісту альдегід- і кетондинітрофенілгідразонів нейтрального характеру (АКДНФГ НХ) відразу після проведеного лікуван-

ня в осіб 1-ї групи на 10,2 % відповідно ($p < 0,05$), у пацієнтів 2-ї групи – на 13,7 % ($p < 0,05$). Через три місяці після лікування в осіб 1-ї групи спостерігалось зниження показників відповідно на 23,9 % ($p < 0,05$) проти 31,6 % в пацієнтів 2-ї групи ($p < 0,05$). Динамічне спостереження через три місяці вказує на тенденцію до нормалізації вказаних показників ($p > 0,05$) (табл. 2).

Аналізуючи вплив кверцетину на стан системи ПОЗ, виявлено наступні результати (табл. 2). В осіб 1-ї групи після лікування спостерігалось вірогідне зростання вмісту ГВ у плазмі крові (на 13,1 % ($p < 0,05$)) порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$). Аналогічні зміни спостерігалися в групі 2: зростання глутатіону відновного (ГВ) на 20,9 % ($p < 0,05$). Нормалізація змін вмісту ГВ плазми крові в обох групах спостерігалась на 3-му місяці після лікування, що, ймовірно, лежить в основі потенціювання впливу інсуліну [3, 4] на периферичні інсуліночутливі тканини.

Під впливом одержаного лікування спостерігалось вірогідне зниження підвищеної активності глутатіонзв'язаних ферментів – глутатіонтрансферази (ГТ) та глутатіонпероксидази (ГП) у пацієнтів обох груп. Максимальний вплив на активність ГТ спостерігався в 2-й групі через три місяці після лікування (зниження на 32,3 % ($p < 0,05$)); у 1-й групі – зниження на 22,8 % ($p < 0,05$).

Аналізуючи активність каталази, вірогідну нормалізацію показника через три місяці після лікування спостерігали в осіб як у 1-й групі ($p > 0,05$), так і в 2-й групі ($p > 0,05$). Отже, наведені результати дослідження вказують на те, що застосування кверцетину у хворих на ЦД дійсно володіє протиокисдантною активністю та сприяє нормалізації процесів ПОЛ, ОМБ, відновленню активності ферментів протиокисдантного захисту.

Висновки

1. Отримані результати свідчать про високу ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів відносно діабетичного ураження слизової оболонки для хворих на цукровий діабет 2-го типу.

2. Застосування кверцетину із комбінованим пероральним та місцевим способом (аплікація на тканини протезного ложа) вірогідно зменшує клінічні прояви розпушення слизової оболонки рота (вірогідно зменшується кількість осіб з III класом за Супле та зростає – з II класом ($p < 0,05$)), призводить до відновлення балансу окисдантно-протиокисдантної системи і, за ефективністю, вище від традиційного ентерального введення препарату.

3. Разом з тим, слід зауважити, що ефект від лікувально-профілактичних заходів нестійкий, редукується за деякими показниками упродовж трьох місяців після закінчення курсу лікування. Це, на нашу думку, вказує на необхідність проведення повторних курсів у даній категорії пацієнтів 2-3 рази на рік.

Перспективи подальших досліджень. У цьому напрямку є оцінка ймовірного впливу квер-

цетину на показники вуглеводного та ліпідного обміну, показники агрегаційної здатності тромбоцитів та активність фібринолізу у хворих на цукровий діабет, що підлягли протезуванню повними знімними протезами.

Література

1. Болезни пародонта / [А.С. Григорьян, А.И. Грудянов, Н.А. Рабухина, О.А. Фролов]. – М.: МИА, 2004. – 320 с.
2. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях: Метод. рекомендації / [Н.П. Максютіна, О.О. Мойбенко, О.М. Пархоменко та ін.]. – К., 2000. – 13 с.
3. Влияние про- и антиоксидантов на чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе / Т.В. Астахова, П.Н. Новоселов, Л.М. Рассохина [и др.] // Бул. експерим. биол. и мед. – 2010. – № 9. – С. 295-301.
4. Волчегорский И.А. Инсулинопотенцирующее действие антиоксидантов при экспериментальном сахарном диабете / И.А. Волчегорский, Л.М. Рассохина, И.Ю. Мирошниченко // Пробл. эндокринологии. – 2010. – № 2. – С. 27-35.
5. Дедов И.И. Сахарный диабет / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М.: Универсум паблшинг, 2003. – 456 с.
6. Комаревська О.В. Вивчення стану парадонтального комплексу у хворих на цукровий діабет: матеріали II (IX) з'їзду Асоціації стоматологів України «Сучасні технології профілактики та лікування у стоматології» (К., 1-3 грудня, 2004). – К., 2004. – С. 228-229.
7. Левко В.П. Клініко-експериментальне обґрунтування підвищення ефективності процесів адаптації при лікуванні знімними видами зубних протезів у ранні терміни: автореф. дис. на соиск. научн. степ. канд. мед. наук. / В.П. Левко. – К., 1999. – 20 с.
8. Пуценко А.И. Состояние полости рта у больных сахарным диабетом / А.И. Пуценко, А.В. Щербак // Пробл. эндокринологии. – 1991. – Т. 37, № 3. – С. 39-43.
9. Вплив пірацетаму на динаміку вмісту глюкози в слині під час адаптації до знімних зубних протезів: матеріали II (IX) з'їзду Асоціації стоматологів України «Сучасні технології профілактики та лікування у стоматології» (К., 1-3 грудня, 2004). – В.В. Рубаненко, Л.О. Лугова. – К., 2004. – С. 440-441.
10. Скидан М.И. Пародонтопротекторное действие кверцетина при токсическом гепатите у крыс / М.И. Скидан, К.В. Скидан, А.П. Левицкий // Вісн. стоматол. – 2012. – № 3. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/j-pdf/VSL_2012_3_6.pdf
11. A multicenter, double-blind, safety study of QR-333 for the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a preliminary report / P. Valensia, C.L. Devehath, J.L. Richards [et al.] // J. Diabetes Complications. – 2005. – Vol. 19. – P. 247-253.
12. Effect of the flavonoid quercetin on inflammation and lipid peroxidation induced by Helicobacter pylori in gastric mucosa of guinea pig / R. González-Segovia, J.L. Quintanar, E. Salinas [et al.] // J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 43. – P. 441-447.
13. Essential requirement of reduced glutathione (GSH) for the anti-oxidant effect of the flavonoid quercetin / R. Ferraresi, L. Troiano, E. Roat [et al.] // Free Radical Research. – 2005. – Vol. 39. – P. 1249-1258.
14. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study / P. Knekt, R. Jarvinen, A. Reunanen, J. Maatela // BMJ. – 1996. – Vol. 312. – P. 478-481.
15. Geoghegan F. Inhibitory effect of quercetin on periodontal pathogens in vitro / F. Geoghegan, R.W. Wong, A.B. Rabie // Phytother. Res. – 2010. – Vol. 24. – P. 817-820.
16. Ingestion of quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagen-stimulated platelet

- activation pathway in humans / G.P. Hubbard, S. Wolffram, J.A. Lovegrove, J.M. Gibbins // *J. Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 2. – P. 2138-2145.
17. Quercetin inhibits lymphocyte activation and proliferation without inducing apoptosis in peripheral mononuclear cells / E. Lugli, R. Ferraresi, E. Roat [et al.] // *Leukemia Research.* – 2009. – Vol. 33. – P. 140-150.
18. Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype / S. Egert, C. Boesch-Saadatmandi, S. Wolffram [et al.] // *J. Nutr.* – 2010. – Vol. 140. – P. 278-284.
19. The quercetin paradox / A.W. Boots, H. Li, R.P.F. Schins [et al.] // *Toxicology and Applied Pharmacology.* – 2007. – Vol. 222, № 1. – P. 89-96.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КВЕРЦЕТИНА КАК ТЕРАПИИ СОПРОВОЖДЕНИЯ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ ПОЛНЫМИ СЪЕМНЫМИ ПРОТЕЗАМИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

О.О. Максимів

Резюме. Изучена эффективность применения кверцетина в качестве терапии сопровождения при протезировании полными съёмными протезами для профилактики воспалительных и дистрофических расстройств. Доказана высокая эффективность предложенных профилактических мероприятий относительно подготовки слизистой оболочки у больных сахарным диабетом 2-го типа. Применение комбинации кверцетина энтеральным и местным способом (апликация на ткани протезного ложа) достоверно уменьшает клинические проявления воспаления, приводит к восстановлению баланса оксидантно-антиоксидантной системы. Учитывая то, что эффект от лечебно-профилактических мероприятий неустойчивый и редуцируется по некоторым показателям в течение шести месяцев после окончания курса лечения два раза в год, пациентам данной категории показано проведение повторных курсов.

Ключевые слова: протезное ложе, сахарный диабет 2-го типа, перекисное окисление липидов, противooksидантное действие, профилактика.

EFFECTIVE APPLICATION OF QUERCETIN AS A MAINTENANCE THERAPY FOR COMPLETE DENTURE IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES

О.О. Maksymiv

Abstract. The efficacy of using Quercetin as maintenance therapy in complete dentures for prevention of inflammatory and degenerative disorders. High efficiency of the proposed preventive measures concerning the preparation of the mucous membrane in patients with diabetes type II has been approved. Application of Quercetin combined in enteral and topical manner (application on the tissue of the prosthetic bed) significantly reduces the clinical manifestations of inflammation, leading to the restoration of the balance of oxidant-antioxidation system and, on the effectiveness of the above conventional enteral administration. Given the fact that the effect of therapeutic measures is unstable and get reduced by some values within 6 months after the treatment twice a year, the patients in this category are indicated repeated courses.

Key words: prosthetic bed, diabetes type II, lipid peroxidation, prooxidation action, prevention.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. Н.Б. Кузник

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 73-77

Надійшла до редакції 28.10.2014 року

УДК 616.314-089.583.29-74

О.В. Митченко

**КЛІНІЧНІ ПРИКЛАДИ ЗАМІЩЕННЯ ДЕФЕКТІВ ЗУБНОГО РЯДУ
З УРАХУВАННЯМ ОКЛЮЗІЙНИХ ЗМІН**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У роботі представлені найчастіші причини, які виникають при ортопедичному лікуванні з деформацією зубних рядів та порушенням функціональної оклюзії. При створенні штучних зубних рядів під час протезування необхідно зважати на те, яким чином вікові зміни наявних дефектів зубних рядів впливають на оклюзійні зміни, пов'язані з іншими елементами зубощелепної системи. Клінічні приклади виписок з

історій хвороб, які наведені нами, вказують на ортопедичне лікування різними ортопедичними конструкціями без урахування артикуляційних контактів при відновленні зубного ряду, що призвели до ускладнень.

Ключові слова: оклюзія, артикулятор, мостоподібні ортопедичні конструкції.

Вступ. Часткові дефекти зубних рядів є однією з найбільш поширених причин патологічних змін зубощелепного апарату. За даними [1, 2, 4], розповсюдженість дефектів зубного ряду коливається від 4 % до 57 % у молодому віці і сягає 91 % в осіб літнього віку. Серед причин втрати постійних зубів останнім часом усе більшого значення надають поєднанню дій декількох етіологічних чинників, серед яких найбільше значення мають: структурна неповноцінність емалі і дентину та підвищене оклюзійне навантаження на зуби і несвочасне звернення пацієнтів з приводу лікування каріозних та некаріозних пошкоджень зубів [4]. Перший чинник може бути зумовлений генетичними особливостями будови цих тканин, розладами процесу обміну речовин, захворюванням шлунково-кишкового тракту, нейродистрофічними і ендокринними порушеннями, що супроводжуються неповноцінною кальцинацією твердих тканин зубів, другий – патологія оклюзії, втрата багатьох зубів, помилками при ортопедичному лікуванні, особливості функції жувальних м'язів, наприклад, парафункція [4, 5]. Відсутність оклюзійного контакту між зубами антагоністами веде до зміщення зубів. Найчастішою причиною невдач при ортопедичному лікуванні є деформації зубних рядів і порушення функціональної оклюзії [2, 3]. При створенні штучних зубних рядів під час протезування необхідно зважати на те, яким чином вікові зміни параметрів оклюзійних поверхонь впливають на процеси жування та пов'язані з іншими елементами зубо-щелепної системи. Вивчення таких зв'язків є актуальною проблемою ортопедичної стоматології [4, 2, 6].

Отже, є актуальним більш детально вивчення оклюзійних порушень при дефектах зубних рядів з вибором найбільш оптимального методу відновлення оклюзійної дуги.

Мета дослідження. Порівняти клінічні приклади на основі історій хвороб пацієнтів, яким проводили ортопедичне лікування для відновлення дефектів зубних рядів, що виникли внаслідок некоректного ортопедичного лікування.

Матеріал і методи. В об'єкт дослідження взято пацієнтів, яким проведено клінічні та лабо-

раторні методи обстеження. Групу створили 76 пацієнтів (27 жінок та 46 чоловіків) віком від 21 до 65 років з односторонніми дефектами зубних рядів. На підставі анамнезу визначали: відчуття скутості та біль у жувальних м'язах, обсяг відкриття рота, біль та клацання у скронево-нижньощелепному суглобі (СНЩС) під час відкриття або закриття ротової порожнини, та біль в інших ділянках голови.

При об'єктивному обстеженні проводили пальпацію жувальних м'язів, а також СНЩС з метою встановлення больових відчуттів. Визначали характер відкриття рота та величину вертикального і горизонтального різцевих перекриттів. У порожнині рота встановлювали наявність зубощелепних деформацій, рухомість зубів, ступінь пошкодження їх оклюзійної поверхні, аналізували оклюзійні контакти, використовуючи артикуляційний папір товщиною 8 мкм, а також воскові оклюдограми. Оцінювали стан ортопедичних конструкцій.

У напіврегульовальному артикуляторі типу Argon (фірми Giggbah) досліджували діагностичні моделі щелеп для виявлення та оцінки оклюзійних контактів, супраконтактів, співвідношення щелеп у різних площинах та при різних рухах нижньої щелепи.

Статистичну обробку одержаних даних проводили загальноприйнятими методами з використанням комп'ютерної програми StatSoft Statistica 6.0 Microsoft Excel 2003.

Результати дослідження та їх обговорення. На основі проведених досліджень нами встановлені зміни оклюзійної дуги. Для більш ефективної люстрації наводимо виписки з історії хвороби у вигляді клінічних прикладів.

Приклад 1. Історія хвороби № 34.

Пацієнтка М., 48 років, звернулася зі скаргами на біль в ділянці суглоба праворуч при прийомі їжі, внаслідок неодноразового порушення фіксації зубних конструкцій на нижній щелепі.

Об'єктивно: відсутність перших і других молярів на нижній щелепі праворуч. Наявна коронка на першому нижньому премоларі праворуч з консольною ортопедичною конструкцією. Змі-

щення вертикально вниз верхнього другого моляра праворуч, який створює оклюзійні перешкоди в лівій бічній і передній оклюзії.

При оцінці амплітуди рухів нижньої щелепи, за допомогою графічної реєстрації рухів нижньої щелепи, встановлено зменшення рухів нижньої щелепи вліво, змінення шляху переднього руху вправо, оклюзійні рухи вліво. При цьому лінія центрального співвідношення розташована по центральній сагітальній лінії пластинки функціографа, що свідчить про відсутність центричних порушень оклюзії по трансверсалі.

На томограмах СНЩС при зімкнутих зубних рядах спостерігається звуження міжсуглобової щілини справа. При вивченні діагностичних моделей щелеп встановили вертикальне переміщення верхніх правих молярів у бік відсутніх антагоністів. Також намічений рівень вкорочення коронкової частини зубів. Другий верхній моляр праворуч при контакті з нижнім моляром створює оклюзійні перешкоди в передній оклюзії. Встановлений діагноз: дефект зубного ряду, вторинна часткова адентія нижньої щелепи, деформація оклюзійної поверхні верхнього зубного ряду справа, оклюзійна інтерференція на зміщених молярах праворуч у лівій бічній і передній оклюзіях, включений дефект зубного ряду нижньої щелепи справа, м'язово-суглобова дисфункція.

Пацієнту запропоновано зняття консольного протеза, депульпування верхніх правих молярів і їх вкорочення за рахунок спилування коронкової частини зуба. Потім був виготовлений тимчасовий мостоподібний протез для нижньої щелепи справа.

В артикуляторі при моделюванні коронок і проміжної частини мостоподібного протеза усунені оклюзійні перешкоди. Після користування тимчасовою ортопедичною конструкцією пацієнт відмітив зручність при жуванні, після чого виготовляли постійну конструкцію. Спостереження проведені протягом року, скарг пацієнт не пред'являв стосовно усунутих дефектів.

Приклад 2. Історія хвороби № 38.

Наводимо приклад, в якому допущена помилка при ортопедичному лікуванні, де не була усунена деформація зубних рядів. Не проведено визначення оклюзії в артикуляторі при виготовленні ортопедичної конструкції. У результаті проведеного лікування лікарем-ортопедом близько двох років тому виникли больові відчуття в ділянці скронево-нижньощелепного суглоба і жувальних м'язів.

Пацієнтка К., 43 років, звернулася зі скаргами на больові відчуття при жуванні в ділянці скронево-нижньощелепного суглоба, що виникли після фіксування мостоподібних протезів. Спочатку відчувалося незручність при вживанні їжі, потім з'явилися больові відчуття. При обстеженні

встановлено, що є три мостоподібних протези на кожній щелепі. Феномен Попова-Годона наявний у ділянці молярів праворуч. У зв'язку з обмеженням рухів нижньої щелепи в порожнині рота не вдалося перевірити функціональну оклюзію. На моделях щелеп, встановлених в артикулятор, виявлені суперконтакти в центральному співвідношенні щелеп (у задній контактній позиції), гіпербалансуючий суперконтакт правих молярів у лівій бічній оклюзії, суперконтакт правого верхнього центрального різця в передній оклюзії. У результаті чого функцію жування можливо було проводити тільки на правому боці (зі слів хворої). Бічні рухи нижньої щелепи різко обмежені у вертикальному напрямку. Лікування проводилося в кілька етапів: фізіотерапія для зменшення больового відчуття, зняття всіх наявних ортопедичних конструкцій, усунення суперконтактів, виготовлення оклюзійних шин. Після зменшення больових відчуттів та відновлення рухів нижньої щелепи визначали центральну оклюзію за допомоги воскових прикусних шаблонів з прикусними валиками. В артикуляторі виготовляли металокерамічні мостоподібні протези на верхню і нижню щелепу з урахуванням рухів нижньої щелепи.

Висновок

Наведені приклади свідчать про некваліфіковане ортопедичне лікування різними ортопедичними конструкціями без врахування артикуляційних контактів при відновленні зубного ряду.

Перспективи подальших досліджень. Подальші наші дослідження будуть спрямовані на помилки, які виникають при ортопедичному лікуванні пацієнтів із деформацією зубних рядів та порушенням функціональної оклюзії.

Література

1. Николаев Ю. Внутриворотная починка цельнокерамических конструкций и сколов облицовочного покрытия металлокерамических протезов / Ю. Николаев // Клини. стоматол. – 2008. – № 2. – С. 56-58.
2. Greenberg I.R. VMK-Klebe-bruckentechnik / I.R. Greenberg // Teamwork. – 2007. – Vol. 10, № 3. – P. 309-311.
3. Трезубов В.Н. Клиническая оценка качества зубных протезов различных конструкций / В.Н. Трезубов, О.Н. Сопронова, Л.Я. Кусевичкий // Панорама ортопед. стоматол. – 2007. – № 3. – С. 14-16.
4. Мальный А.Ю. Клинико-эпидемиологический анализ результатов лечения несъемными конструкциями пациентов с частичным отсутствием зубов / А.Ю. Мальный // Стоматология. – 2006. – № 5. – С. 56-59.
5. Дорошенко Е.Н. Новые аспекты в лечении повышенной чувствительности твердых тканей зубов при подготовке их к протезированию / Е.Н. Дорошенко // Вісн. стоматол. – 2006. – № 2. – С. 111-112.
6. Левин Б.В. Характер препарирования клыка верхней челюсти под керамическую коронку в зависимости от места формирования придесневого уступа / Б.В. Левин // Укр. стоматол. альманах. – 2008. – № 1. – С. 18-20.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТОВ ЗУБНОГО РЯДА С УЧЁТОМ ОККЛЮЗИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

А.В. Митченко

Резюме. В работе представлены наиболее часто появляющиеся причины, которые возникают при ортопедическом лечении с деформацией зубных рядов, а также нарушением функциональной окклюзии. При замещении дефектов зубных рядов во время протезирования необходимо обращать особое внимание на то, каким образом возрастные изменения наявных дефектов зубных рядов влияют на окклюзионные изменения, которые связаны с другими элементами зубочелюстной системы. Клинические примеры историй болезней, которые были представлены нами, указывают на ортопедическое лечение различными ортопедическими конструкциями без учёта артикуляционных контактов при восстановлении зубного ряда, которые привели к осложнениям.

Ключевые слова: окклюзия, артикулятор, мостовидные ортопедические конструкции.

CLINICAL EXAMPLES OF THE REPLACEMENT DENTITION DEFECTS BASED ON OCCLUSAL CHANGES

O.V. Mitchenok

Abstract. This paper presents the most frequent reasons that arise in the treatment of orthopedic deformities of dentition and a violation of functional occlusion. When creating artificial dentition with the prosthesis it is necessary to take into account the fact how age-related changes of existing dentition defects affect the occlusal changes associated with other elements of the dentoalveolar system. Clinical examples of case histories which were presented by us indicate to orthopedic treatment with different orthopedic constructions without articulatory contacts when restoring dentition which led to complications.

Key words: occlusion, articulator, bridge prostheses.

Bukovinian State Medical Universiti (Cernivtsi)

Рецензент – доц. Р.А. Левандовський

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 78-80

Надійшла до редакції 21.07.2014 року

© О.В. Митченко, 2014

УДК 616.1+616.61]-008.6-092:612.017.1:[616.12-008.64-036.12+616.379-008.64]

А.В. Наріжна, П.Г. Кравчун, Н.Г. Риндіна

ЦИТОКИНОВИЙ СТАТУС І МАТРИКСНА МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗА-9 У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КАРДІОРЕНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ І ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

Харківський національний медичний університет

Резюме. Метою дослідження є оцінити наявність та характер зв'язків між цитокіновим статусом на підставі визначення прозапального ІЛ-1 β , протизапального ІЛ-10, функціональним станом нирок і індикатором фібролізу металопротеїнази (ММР)-9 у пацієнтів із кардіоренальним синдромом (КРС) на тлі хронічної серцевої недостатності (ХСН) і цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Встановлено, що дисбаланс у роботі системи цитокінів асоціюється з гіперактивністю антифібротич-

ного фактора ММР-9 у пацієнтів із КРС на тлі ХСН і ЦД 2-го типу. Високі рівні ММР-9 залучені до порушень функціонального стану нирок, що більшою мірою проявляється у змінах тубулоінтерстиціального компонента, меншою – канальцевого.

Ключові слова : хронічна серцева недостатність, цукровий діабет, кардіоренальний синдром, фібротичні і антифібротичні фактори.

Вступ. Згідно з результатами досліджень до факторів, які мають негативний вплив на прогноз, відносять наявність супутніх захворювань. Коморбідним станом, який найбільш часто трапляється у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН), – є цукровий діабет (ЦД) [6, 8]. За результатами дослідження, яке включало більше 1 млн дорослого населення США, ХСН та ЦД незалежно один від одного збільшують ризик

смерті на 50-100 % [2]. Silverberg із співавторами стверджують, що взаємовідносини між серцем та нирками є взаємно спрямованими [12]. Такі відносини було описано в рамках кардіоренального синдрому (КРС) [4].

У пацієнтів із ХСН і діабетичним ураженням нирок визначається висока активність маркерів імунізапалення за рахунок прозапальної цитокінової ланки, що детально описано нами в поперед-

дніх роботах [1]. Зацікавленість вчених привертає участь системи фіброзу – фібролізу в патологічних процесах нирок на сучасному етапі [1]. Моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 (MCP-1) – як фібротичний маркер – бере активну участь у механізмах розвитку атеросклерозу, ЦД 2-го типу, серцево-судинної недостатності [5-11]. Tesch G.H. та співавт. показали домінуючу експресію MCP-1 тубулярними, а не гломерулярними клітинами, що сприяє тубулярним пошкодженням, а також вплив MCP-1 на зростання числа активованих макрофагів поблизу канальцевих епітеліальних клітин з їх подальшою деструкцією при нефритах [7]. Екскреція із сечею MCP-1 тісно пов'язана з вираженістю запальної клітинної інфільтрації інтерстицію в пацієнтів із високоактивними протеїнуричними формами хронічного гломерулонефриту [8]. У хворих з діабетичною нефропатією також є досить сильна кореляція між підвищенням рівня MCP-1 у периферичній крові і сечі та вираженістю альбумінурії, інфільтрацією інтерстицію, мірою ураження нирок і тривалістю захворювання [11]. MCP-1 розглядається як індикатор тубулоінтерстиціального ураження нирок у пацієнтів із кардіоренальним синдромом (КРС) на тлі ХСН і ЦД 2-го типу [1]. Система антифіброзу менш вивчена. Зацікавленість дослідників привертає увагу матриксна металопротеїназа (ММП)-9, як антифібротичний маркер у розвитку кардіоренальних порушень у хворих на ЦД 2-го типу. В експериментальній роботі [2] продемонстровано роль ММП-9 у розвитку нефросклерозу. У дослідженні зі штучно створеною стійкою гіпертензією [13] показано патологічне накопичення позаклітинного матриксу за рахунок колагенів I і III типу, а також збільшення екскреції ІЛ-1 β , ММП-9. Активація ММП-9 запускала при пригніченні вивільнення оксиду азоту безпосередньо в нирковій тканині, а саме в кортикальному шарі. Дискутабельним залишається питання взаємодії між цитокінами і ММП-9 як антифібротичного маркера.

Мета дослідження. Оцінити наявність та характер зв'язків між цитокиновим статусом на підставі визначення прозапального ІЛ-1 β , проти-запального ІЛ-10, функціональним станом нирок і індикатором фібролізу ММП-9 у пацієнтів із КРС на тлі ХСН і ЦД 2-го типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Харківського національного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (№ держреєстрації 0111U001395).

Матеріал і методи. Обстежено 46 хворих на ХСН II-III ФК ішемічного генезу із супутнім ЦД 2-го типу, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні Харківської міської клінічної

лікарні №27 (середній вік 65,13 \pm 8,66 року). Серед пацієнтів із ХСН II ФК діагностовано у 34 осіб, III ФК – у 12 осіб. Із дослідження виключено хворих на гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда, із гострою ліво- чи правшлуночковою недостатністю, супутніми психічними захворюваннями, алкоголізмом, наркоманією, злоякісними новоутвореннями, порушеннями ритму і провідності, ожирінням.

ФК ХСН встановлювали згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Наявність ЦД встановлювали згідно з рекомендаціями Американської діабетичної Асоціації (American Diabetes Association –ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes – EASD) (2007 рік).

Всім пацієнтам виконано клінічний та біохімічний аналізи крові. Ниркову функцію оцінювали за допомогою швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яку розраховували за допомогою формули Cockcroft-Gault. Пацієнтам виконано інструментальні дослідження: ЕКГ, ехокардіографію у доплер-режимі. Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакета статистичних програм «Microsoft Excel». Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера. Аналіз взаємозв'язків між показниками, що вивчалися, проведено за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r).

Результати дослідження та їх обговорення. У пацієнтів із КРС на тлі ХСН і ЦД 2-го типу виявлено прямий зв'язок між ІЛ-1 β і ММП-9 ($r=0,39$), зворотний – між ІЛ-10 і ММП-9 ($r=-0,69$). Результати представлено в таблиці. Що стосується рівня альбуміну сечі, він виявив прямий зв'язок із ММП-9 ($r=0,46$). Виявлено прямий зв'язок між β_2 -МГ і ММП-9 ($r=0,71$). Тобто зростання активності прозапальної цитокинової ланки, представленої ІЛ-1 β , супроводжується підвищенням рівня ММП-9, на що вказує прямий зв'язок між досліджуваними показниками. Зворотний характер зв'язку між ІЛ-10 і ММП-9 вказує на зростання рівня ММП-9 на тлі виснаження проти-запальної цитокинової ланки. Такі результати співзвучні з даними світової медичної літератури [2]. Так, на думку С.А. Серик та співавт. [3], наявність ЦД супроводжується зниженням ІЛ-10.

Характер кореляційних зв'язків свідчить, що дисбаланс у роботі системи цитокинів асоціюється з надмірною активністю антифібротичного фактора ММП-9.

Що стосується зв'язків ММП-9 із показниками, які характеризують функціональний стан нирок (β_2 -МГ і альбумін сечі), визначено залучення ММП-9 до порушення як канальцевої, так і тубулоінтерстиціальної функцій нирок. Аналіз сили зв'язків показав, що ММП-9 мав середньої сили зв'язок з альбуміном сечі, а з β_2 -МГ – сильний зв'язок. Такі результати дають змогу говори-

Таблиця

Кореляційні зв'язки між матриксною металопротеїназою-9 і маркерами імунзапалення, параметрами функціонального стану нирок (r)

Показник	ІЛ-10 пкг/мл	ІЛ-1 β пкг/мл	Альбумін сечі мг/л	β ₂ -МГ мкг/мл
ММР-9 пг/мл	0,69	0,39	0,46	0,71

ти, що гіперактивність ММР-9 більшою мірою впливає на тубулярні порушення.

Висновки

1. Дисбаланс у роботі системи цитокінів асоціюється з гіперактивністю антифібротичного фактора металопротеїнази-9 у пацієнтів із кардіоренальним синдромом на тлі хронічної серцевої недостатності і цукрового діабету 2-го типу.

2. Високі рівні металопротеїнази-9 залучені до порушень функціонального стану нирок, що більшою мірою проявляється у змінах тубулоінтерстиціального компонента, меншою – канальцевого.

Перспективи подальших досліджень. Перспективами дослідження є визначення предикторної цінності ММР-9 у прогресуванні кардіоренального синдрому на тлі хронічної серцевої недостатності і цукрового діабету 2-го типу.

Література

1. Ромаданова О.І. Кардіоренальний синдром: рівень моноцитарного хемоатрактантного протеїну(МСР-1) залежно від генезу гломерулярних уражень та його динаміка під впливом комплексного лікування / О.І. Ромаданова, А.В. Наріжна // Вісн. пробл. мед. – 2013. – № 3. – С. 162-167.
2. Волков В.И. Изменения уровня матриксной металлопротеиназы-9 у больных со стабильной и нестабильной стенокардией / В.И. Волков, Д.Н. Калашник, С.А. Серик // Укр. терапевт. ж. – 2006. – № 1. – С. 4-7.
3. Интерлейкин-10 и про-/противовоспалительный цитокиновый баланс при сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа / С.А. Серик, Т.А. Ченчик, Э.Н. Сердобинская-Канивец [и др.]// Укр. терапевт. ж. – 2012. – № 3-4. – С. 58-63.
4. Белоглазова И.П. Патогенетические основы кардиоренального синдрома / И.П. Белоглазова, П.А. Могутова,

Н.Г. Потешкина // Терапевт. арх. – 2012. – № 9. – С. 97-103.

5. Atherosclerotic renovascular disease: beyond the renal artery stenosis / P. Meier, J. Rossert, P.-F. Plouin [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2007. – № 22 (4). – P. 1002-1006.
6. Aukrust P. Chemokines in cardiovascular risk prediction/ P. Aukrust, A. Yndestad, C. Smith // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2008. – № 28. – P. 1909.
7. Braunersreuther V. The specific role of chemokines in atherosclerosis / V. Braunersreuther, F. Mach, S. Steffens // Thromb. Haemost. – 2007. – № 97 (5). – P. 714-721.
8. Coll B. Monocyte chemoattractant protein-1 and atherosclerosis: is there room for an additional biomarker / B. Coll, C. Alonso-Villaverde, J. Joven // Clinica Chimica Acta. – 2007. – № 383 (1-2). – P. 21-29.
9. Ito A. Role of MAPK phosphatase-1 in the induction of monocyte chemoattractant protein-1 during the course of adipocyte hypertrophy / A. Ito, T. Suganami, Y. Miyamoto // The J. of biological chemistry. – 2007. – № 282 (35). – P. 25445-25452.
10. Murdolo G. Monocyte chemoattractant protein-1 in subcutaneous abdominal adipose tissue: characterization of interstitial concentration and regulation of gene expression by insulin / G. Murdolo, A. Hammarstedt, M. Sandqvist // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – № 92 (7). – P. 2688-2695.
11. Chow F.Y. Monocyte chemoattractant protein-1-induced tissue inflammation is critical for the development of renal injury but not type 2 diabetes in obese db/db mice / F.Y. Chow, D.J. Nikolic-Paterson, F.Y. Ma // Diabetologia. – 2007. – № 50 (2). – P. 471-480.
12. Correction of Iron Deficiency in the Cardiorenal Syndrome / D.S. Silverberg, D. Wexler, A. Iaina [et al.] // International J. of Nephrology. – 2011. – № 11. – P. 2-8.
13. Boffa J.J. Slowing chronic kidney disease progression: hopes and disappointments. Vascular repair of chronic kidney / J.J. Boffa, S. Chauvet, F. Mihout // Presse Med. – 2011. – № 40 (11). – P. 19-28.

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС И МАТРИКСНАЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗА-9 У БОЛЬНЫХ С КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

А.В. Наріжна, П.Г. Кравчун, Н.Г. Рындина

Резюме. Цель исследования – оценить наличие и характер связей между цитокиновым статусом на основании определения провоспалительного ИЛ-1β, противовоспалительного ИЛ-10, функциональным состоянием почек и индикатором фибролиза металопротеиназы (ММР)-9 у пациентов с кардиоренальным синдромом (КРС) на фоне хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета (СД) 2-го типа. Дисбаланс в работе системы цитокинов ассоциируется с гиперактивностью антифибротического фактора ММР-9 у больных из КРС на фоне ХСН и СД 2-го типа. Высокие уровни ММР-9 привлечены к нарушениям функционального состояния почек, который в большей степени проявляется в изменениях тубулоинтерстициального компонента, меньшей – канальцевого.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, кардиоренальный синдром, фибротические и антифибротические маркеры.

CYTOKINE STATUS AND MATRIX METALLOPROTEINASE-9 IN PATIENTS WITH CARDIORENAL SYNDROME WITH CHRONIC HEART FAILURE AND TYPE 2 DIABETES

A.V. Narizhna, P.G. Kravchun, N.G. Ryndina

Abstract. The aim is to assess the existence and nature of the relationship between cytokine status on the basis of the determination of pro-inflammatory IL-1 β , anti-IL-10, the functional state of the kidneys and the indicator fibrolysis MMP-9 in patients with CRS against the background of chronic heart failure and 2 diabetes type.

The imbalance in the system of cytokines was associated with hyperactivity of antifibrotic factor MMP-9 in patients with CRS with a chronic heart failure and type 2 diabetes as a background. High levels of MMP-9 are involved in disorders of the functional state of kidneys, more pronounced changes in the tubulointerstitial component less - tubular. Study is to determine the prospects predictor's values of MMP-9 in progress of CRS with the background of CHF and type 2 diabetes.

Key words: chronic heart failure, diabetes, cardiorenal syndrome, fibrotic and antifibrotic markers.

National Medical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. Т.О. Ілащук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 80-83

Надійшла до редакції 28.10.2014 року

© А.В. Наріжна, П.Г. Кравчун, Н.Г. Риндіна, 2014

УДК 616.832-004.2+616-056.2

Л.Б. Оринчак

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ СЕРЕД МЕШКАНЦІВ ПРИКАРПАТТЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ДЕЯКИХ СОЦІАЛЬНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ЦЬОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

Івано-Франківська обласна клінічна лікарня
Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме. Вивчали вплив таких екзогенних факторів ризику розсіяного склерозу (РС), як рівень освіти, умови праці, сімейний стан, супутні захворювання в родині на перебіг РС серед мешканців Прикарпаття. Виявили, що найбільший відсоток оглянутих нами хворих за сімейним станом були одружені, а кількість розлучених осіб достовірно менша. Сімейний стан вірогідно не впливає на клінічні характеристики РС. Рівень освіти впливає на бал за шкалою (Expanded Disability Status Scale) EDSS. Найбільша частка оглянутих хворих на РС мали серед-

ню спеціальну освіту, дещо менша кількість – вищу та неповну середню освіту, а найменша кількість пацієнтів на час огляду були студентами. Так, найнижчий бал спостерігався у групі студентів хворих на РС, а найвищий – в осіб із неповною середньою освітою. У всіх обстежених пацієнтів на РС переважав ремісивно-рецидивний тип перебігу захворювання.

Ключові слова: розсіяний склероз, етіологія, освіта, регіон.

Вступ. Розсіяний склероз – найпоширеніше демієлінізуюче автоімунне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), яке уражає осіб молодого працездатного віку і швидко призводить до їх інвалідизації. Незважаючи на тривалу історію вивчення проблеми РС, вона залишається однією з найбільш актуальних в неврології та нейроімунології. Однозначної причини, що призводить до запуску патологічної автоімунної реакції, поки не знайдено. Ймовірно, виникнення і розвиток РС зумовлений взаємодією кількох чинників і генетичною схильністю до РС, на що вказує різна захворюваність РС у різних етнічних груп [5]. До таких факторів відносять чинники зовнішнього середовища: склад води, ґрунту (недостатність у них мікроелементів – кобальту, міді, марганцю, цинку, йоду). Разом з тим, відомо, що РС у різних регіонах трапляється з різною частотою [5]. Цілком можливо, на розвиток РС справляють вплив різні

екзотоксини (важкі метали, органічні барвники, куріння), радіаційне забруднення, умови праці, високочастотні радіохвилі, надлишкове вживання м'яса (копченої свинини) і молока в їжу, дефіцит сонячної інсоляції (вітаміну D), які не є безпосередньою причиною демієлінізації, але сприяють імунопатологічним реакціям, що їй передують [4]. Відзначено, що найбільш важливим епідеміологічним фактором ризику РС є сімейна історія автоімунних захворювань [13]. Багато науковців у своїх дослідженнях виявили, що ризик автоімунних захворювань вищий у сім'ях із РС. Вважають, що це можна пояснити генетичною схильністю до автоімунних захворювань [12]. Можливо, ці закономірності зумовлені спільним недостатнім рівнем вітаміну D, який притаманний для населення Західної України [2]. Відомо, що низький рівень цього вітаміну притаманний для хворих на РС, а також його відзначають при інших автоімунних

захворюваннях. Більшість дослідників вважають, що низький рівень 25(OH)D у плазмі крові пов'язаний із збільшенням артеріального тиску або високою поширеністю артеріальної гіпертензії [1].

Проаналізували зв'язок між онкопатологією та РС. Виявили, що у хворих на РС на 14 % менше діагностований рак. Ризик колоректального раку знизився на 44 % у хворих на РС порівняно з контрольною групою [7]. Водночас підвищений ризик спостерігався для пухлин головного мозку і сечового міхура. Не виявили підвищеного чи зниженого ризику раку для батьків пацієнтів із РС [6]. Такого ж висновку дійшли інші дослідники, котрі виявили, що ризик раку у хворих на РС на 8 % нижчий, ніж у контрольній групі [10].

Вважають, що пацієнти з РС мають знижений загальний ризик раку, але підвищений ризик раку головного мозку. Припустили, що імуносупресивна терапія може сприяти канцерогенезу [6]. Дослідження 2014 р. підтвердило, що ризик розвитку злоякісних онкологічних захворювань серед хворих на РС був на 85 % вищим порівняно з групою контролю, особливо це стосувалося раку молочної залози [11]. Імунна система (зокрема, регуляторні Т-клітини), ймовірно, посідає вагомий роль як у розвитку раку, так і РС [Cools et al., 2007; Zozulya and Wiendl, 2008], тому біологічно можливо, що РС пов'язаний із змінами ризику онкопатології [7].

Продовжуючи вивчення впливу екзогенних факторів на перебіг РС, досліджували сімейний стан та рівень освіти хворих. Відомим є той факт, що серед хворих на РС значно зменшується кількість шлюбів порівняно із загальною популяцією. У таких сім'ях збільшується кількість розлучень [3]. У декількох роботах показано, що РС зменшує частоту дітонародження.

Різні статистичні дослідження вказують, що люди вищих соціально-економічних верств, з вищим соціально-культурним статусом, як правило, були більш схильні до розвитку РС порівняно з пересічним населенням [Zilber N. and Kahana E., 1996, Granieri E., 1999] [8]. Інші науковці припускають, що РС є захворюванням середніх соціальних верств населення [9].

Кожен із зазначених аспектів відносить РС до рангу не тільки медичних, але і вагомих соціальних проблем суспільства [3].

Мета дослідження. Визначити вплив деяких ендогенних та екзогенних факторів у хворих на РС на клінічні характеристики цього захворювання.

Матеріал і методи. У період з грудня 2012 року по грудень 2013 року на базі неврологічного відділення Івано-Франківської ОКЛ обстежено 242 хворих на РС, жителів м. Івано-Франківська та Івано-Франківської області, з них 168 жінок та 74 чоловіки із достовірно підтвердженим діагнозом РС. Усі хворі були оглянуті в стадії ремісії. У даних пацієнтів було зібрано анамнез життя та захворювання, а також проведено клінічно-неврологічне обстеження. Середній вік пацієнтів становив $(37,96 \pm 0,67)$ років, середній ступінь тяжкості за шкалою EDSS був $4,5 \pm 0,08$ бала. Для діагностики РС використовували критерії McDonald et al. (2010). Діагноз РС встановлювали на підставі ретельного виявлення і вивчення скарг, анамнезу захворювання та параклінічних (МРТ) методів обстеження хворих. Група контролю в рамках цього дослідження не була передбачена.

Статистичне опрацювання отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 7.0. Розраховували середнє арифметичне і стандартну похибку. Ступінь вірогідності визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Достовірними вважали зміни показників за умови $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед обстежених нами хворих на РС 110 (45,5 %) пацієнтів проживали в гірських регіонах, а – 132 (54,5 %) у рівнинних. Вік дебюту між досліджуваними групами статистично вірогідно не відрізнявся ($26,53 \pm 0,87$ р. проти $27,36 \pm 0,76$ р., відповідно $t = 0,72$; $P > 0,05$).

У частини обстежених пацієнтів на РС (28,5 %) були супутні неврологічні захворювання в родині, такі, як ішемічні і геморагічні інсульти, епілепсія, хвороба Паркінсона та ін. Провели порівняння типів перебігу РС у пацієнтів із неврологічними захворюваннями в родині. Отримані результати показали, що незалежно від наявності

Таблиця 1

Супутні захворювання у родині хворих на розсіяний склероз, які траплялися найчастіше (випадки на 100 пацієнтів)

Супутні захворювання в родині хворих на РС	Кількість обстежених хворих на РС у групі (n)	Рівень (випадки на 100 пацієнтів) та їх стандартні похибки ($P \pm m$), %
Гінекологічні	2	$0,83 \pm 0,58$
Хронічні захворювання шкірних покривів	6	$2,48 \pm 1,00$
Автоімунні	8	$3,31 \pm 1,15$
Ревматологічні	10	$4,13 \pm 1,28$
Хронічні захворювання дихальних шляхів	12	$4,96 \pm 1,40$
Ендокринні	29	$11,98 \pm 2,09$
Захворювання серцево-судинної системи	70	$28,93 \pm 2,91$
Онкологічні	96	$39,7 \pm 3,14$

Таблиця 2

Розподіл хворих на розсіяний склероз згідно з їх сімейним станом

Сімейний стан хворих на РС	Кількість обстежених у групі (n)	Частки (%) в загальній структурі та їх стандартні похибки ($P \pm m$)	Коефіцієнт Стьюдента (t) порівняно з групою одружених хворих	Достовірність різниці порівняно з групою одружених хворих (P)	Коефіцієнт Стьюдента (t) порівняно з групою розлучених хворих	Достовірність різниці порівняно з групою розлучених хворих (P)
Одружені	165	68,18±2,99	-	-	-	-
Розлучені	34	14,05±2,23	14,49	< 0,01*	-	-
Неодружені	43	17,77±2,46	13,02	< 0,01*	1,12	> 0,05

Примітка. * – статистично достовірна відмінність

Таблиця 3

Порівняння часу переходу розсіяного склерозу із ремісивно-рецидивного у вторинно-прогресуючий перебіг у одружених та розлучених хворих

Хворі на РС	Кількість обстежених у групі (n)	Середній час переходу у вторинно-прогресуючий перебіг РС та його стандартні похибки ($M \pm m$), роки	Коефіцієнт Стьюдента (t) порівняно з групою одружених пацієнтів	Достовірність різниці порівняно з групою одружених пацієнтів (P)
Одружені	28	10,57±1,20	-	-
Розлучені	7	8,43±1,84	0,97	> 0,05

чи відсутності неврологічних захворювань у родині хворого на РС, у всіх обстежених осіб достовірно частіше спостерігався ремісивно-рецидивний перебіг цього захворювання ($P < 0,01$). Водночас вторинно-прогресуючий тип спостерігався у вірогідно більшої частки хворих порівняно з групою обстежених у стадії первинного прогресування патологічного процесу ($P < 0,05$). Не виявлено статистично вірогідної різниці між типами перебігу РС у групах хворих із супутніми неврологічними захворюваннями та без них ($P > 0,05$), а також між ступенем тяжкості РС за шкалою EDSS ($t = 0,33$; $P > 0,05$).

У таблиці 1 представлений перелік захворювань, які найчастіше траплялися в родинах обстежених нами хворих на РС.

У найбільшій кількості обстежених пацієнтів у родині траплялися онкопатологія (39±3,14 %) та хвороби серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба) (28,93±2,91 %). З меншою частотою зустрічалися такі групи захворювань, як ендокринні (переважно ЦД) – (11,98±2,09 %), хронічні захворювання дихальних шляхів (4,96±1,40 %), ревматичні (4,13±1,28 %), автоімунні (3,31±1,15 %), хронічні захворювання шкірних покривів (2,48±1,00 %) та гінекологічні (0,83±0,58 %).

Серед обстежених нами 242 хворих на РС у жодного пацієнта не виявлено раку. Проте провели ретроспективний аналіз онкопатології у родичів хворих на РС. Виявили, що в 96 (39,7 %) огля-

нутих осіб реєструвалися випадки раку в родині, а не було онкопатології у 146 (60,3 %) хворих. Порівняли тип перебігу РС у хворих на РС із наявним онкоанамнезом у родині та без нього і відзначили, що у всіх хворих достовірно частіше спостерігався ремісивно-рецидивний перебіг РС ($P < 0,01$) порівняно з часткою пацієнтів із первинно-прогресуючим та вторинно-прогресуючим типом демієлізуючого процесу. Вторинно-прогресуючий перебіг захворювання достовірно перевищував кількість хворих із первинно-прогресуючим типом перебігу ($P < 0,01$). При порівнянні різних типів перебігу РС між досліджуваними групами пацієнтів не виявлено статистично достовірних відмінностей ($P > 0,05$). Також не виявлено вірогідної різниці за шкалою інвалідизації EDSS у групах хворих на РС із сімейним онкоанамнезом та без нього (4,45±0,13 проти 4,57±0,10, відповідно $t = 0,76$; $P > 0,05$).

За сімейним станом усіх обстежених хворих на РС розподілили на три групи: одружених, неодружених та розлучених (табл. 2).

Як видно з табл. 2, найбільший відсоток оглянутих нами хворих за сімейним станом – одружені (68,18±2,99 %), а кількість розлучених осіб достовірно менша – (14,05±2,23 %). Виявили статистично вірогідну різницю між одруженими і такими підгрупами хворих: розлученими ($t = 14,49$, $p < 0,01$) та неодруженими – ($t = 13,02$, $p < 0,01$). Ймовірно такий низький відсоток розлучених хворих може бути зумовлений впливом

Таблиця 4

Порівняння кількості хворих на РС залежно від отриманої ними освіти

Хворі на РС	Кількість обстежених у групі (n)	Частка (%) в загальній структурі та його стандартні похибки (P±m)	Коефіцієнт Стюдента (t) порівняно з групою хворих на РС студентів	Достовірність різниці порівняно з групою хворих на РС студентів (P)	Коефіцієнт Стюдента (t) порівняно з групою хворих на РС із неповною середньою освітою	Достовірність різниці порівняно з групою хворих на РС із неповною середньою освітою (P)	Коефіцієнт Стюдента (t) порівняно з групою хворих на РС із середньою спеціальною освітою	Достовірність різниці порівняно з групою хворих на РС із середньою спеціальною освітою (P)
Студенти	5	2,07±0,91	-	-	-	-	-	-
Неповна середня	57	23,55±2,73	7,47	<0,01*	-	-	-	-
Середня спеціальна	102	42,15±3,17	12,13	<0,01*	4,44	<0,01*	-	-
Вища	78	32,23±3,00	9,61	<0,01*	2,14	<0,05*	2,27	<0,05*

Примітка. *- статистично достовірна відмінність

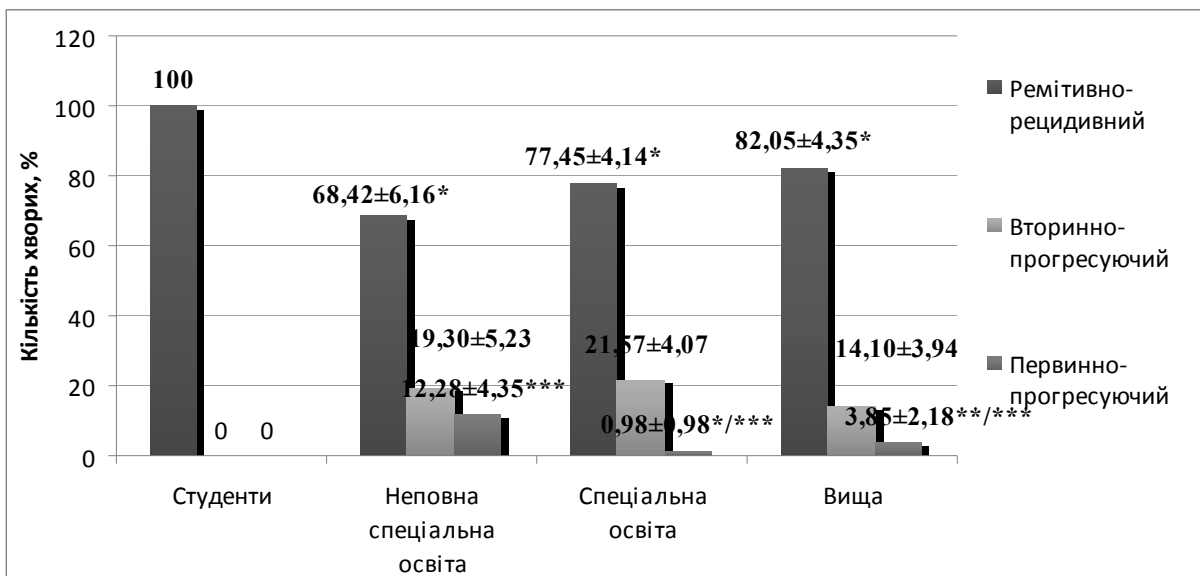


Рис. Порівняння типів перебігу РС у хворих на РС залежно від їхнього соціального статусу

Примітка. * – P<0,01 порівняно з групою хворих із вторинно-прогресуючим перебігом РС; ** – P<0,05 порівняно з групою хворих із вторинно-прогресуючим перебігом РС; *** – P<0,01 порівняно з групою хворих із реміттивно-рецидивним перебігом РС

релігійних переконань, що є однією з особливостей нашого регіону: основна кількість населення Прикарпаття – побожні люди, які дотримуються принципів християнської моралі, що не дозволяє їм залишати своїх близьких у біді. Показовим є те, що немалий відсоток (17,77±2,46 %) хворих на РС взагалі ніколи не мали сім'ї, що можна пояснити тяжкою інвалідизацією.

Провели аналіз впливу сімейного стану на клінічні характеристики РС. Обстежені пацієнти були розподілені на дві групи: одружені та самот-

ні хворі. У групу самотніх пацієнтів ми об'єднали неодружених та розлучених осіб. Виявили, що у хворих на РС, незалежно від їхнього сімейного стану достовірно переважав реміттивно-рецидивний перебіг (P<0,01) порівняно із вторинно-прогресуючим та первинно-прогресуючим типами перебігу. Частка осіб із вторинним прогресуванням переважала первинно-прогресуючий варіант перебігу демієлінізуючого процесу (P<0,01). При порівнянні типів перебігу РС між групами одружених та самотніх хворих, а також

Таблиця 5

Порівняння бала за шкалою інвалідизації EDSS у хворих на розсіяний склероз залежно від отриманої ними освіти

Хворі на РС	Кількість обстежених у групі (n)	Середній бал за шкалою EDSS та їх стандартні похибки (M± m)	Коефіцієнт Стьюдента (t) порівняно з групою студентів	Достовірність різниці порівняно з групою студентів (P)	Коефіцієнт Стьюдента (t) порівняно з групою пацієнтів після неповної середньої освіти	Достовірність різниці порівняно з групою пацієнтів після неповної середньої освіти (P)	Коефіцієнт Стьюдента (t) порівняно з групою пацієнтів після середньої спеціальної освіти	Достовірність різниці порівняно з групою пацієнтів після середньої спеціальної освіти (P)
Студенти	5	3,40±0,40	-	-	-	-	-	-
Пацієнти з неповною середньою освітою	57	4,83±0,17	3,30	< 0,01*	-	-	-	-
Пацієнти з середньою спеціальною освітою	102	4,57±0,12	2,80	< 0,05*	1,25	> 0,05	-	-
Пацієнти з вищою освітою	78	4,31±0,14	2,15	< 0,05*	2,41	< 0,05*	1,44	> 0,05

Примітка. * – статистично достовірна відмінність

бала за шкалою EDSS не виявлено статистично достовірної різниці (P>0,05).

Проведено порівняння часу переходу із ремісивно-рецидивного перебігу РС у вторинно-прогресуючий перебіг (ВПРС) в одружених та самотніх хворих. Отримані дані показали, що середній проміжок часу, впродовж якого захворювання у групах обстежених переходило у фазу вторинного прогресування практично не відрізнявся (t=0,28; P>0,05). Проте варто відзначити, що перехід у ВПРС у самотніх осіб відбувся у 21 %, тоді як в одружених осіб такі зміни спостерігалися в 17 %, хоча ці закономірності не набули характеру статистично значимих.

Дослідили вплив розлучення в пацієнтів із РС на перебіг цього захворювання. Серед обстежених хворих розлученими були 34 (14,05±2,23 %) особи. Після розлучення змінився перебіг захворювання у 14 (41,18±8,44 %) пацієнтів (почастішали загострення, зріс бал за шкалою EDSS, відбувся перехід у вторинно-прогресуючий перебіг), не змінився у 20 (58,82±8,44 %) пацієнтів, різниця між ними виявилася не достовірною (t=1,48; P>0,05). Продовжуючи аналізувати вплив розлучення на перебіг РС, виявили, що в семи хворих на РС після розлучення відбувся перехід у вторинно-

прогресуючий перебіг. Проаналізовано час переходу із ремісивно-рецидивного перебігу РС у вторинно-прогресуючий перебіг у одружених та розлучених хворих (табл. 3).

Як видно з табл. 3, у розлучених хворих на РС перехід у вторинно-прогресуючий перебіг цього захворювання настав швидше, порівняно з групою хворих, котрі були одруженими, проте ці дані не досягнули рівня статистичної значущості (t=0,97; P>0,05).

Проаналізували соціальний рівень хворих на РС. Залежно від освіти, усіх оглянутих хворих розподілили на групи: студенти, з неповною середньою, середньою спеціальною та вищою освітою. У таблиці 4 представлено розподіл оглянутих нами хворих на РС за освітою.

Як видно з табл. 4, хворі на РС із неповною середньою (t=7,47, p<0,01), середньою спеціальною (t=12,13, p<0,01) та вищою освітою (t=9,61, p<0,01) перевищували кількість пацієнтів, котрі на момент огляду були студентами. Хворих з середньою спеціальною (t=4,44, p<0,01) і вищою (t=2,14, p<0,05) освітою було більше, ніж осіб із неповною середньою освітою. Пацієнтів із вищою освітою виявилось статистично достовірно менше ніж обстежених із середньою спеціальною освітою (t=2,27, p<0,05).

Вивчали вплив соціального статусу на тип перебігу РС. У всіх обстежених студентів, хворих на РС спостерігався ремісивно-рецидивний перебіг захворювання. У хворих на РС з неповною середньою, середньою спеціальною та вищою освітою в достовірно більшій кількості осіб також відзначено ремісивно-рецидивний перебіг РС ($P < 0,01$). Частка осіб із вторинним прогресуванням переважала первинно-прогресуючий варіант перебігу в пацієнтів із середньою спеціальною та вищою освітою ($P < 0,05$).

На рис. наведено узагальнені дані щодо залежності різних типів перебігу РС від отриманої хворими на РС освіти.

У всіх пацієнтів, достовірно переважав ремісивно-рецидивний тип перебігу РС ($P < 0,01$). Також привертає увагу те, що в пацієнтів після неповної спеціальної освіти спостерігався найнижчий рівень ремісивно-рецидивного і найвищий первинно-прогресуючого типу перебігу, хоча ця тенденція не набула характеру статистично вірогідної.

Провели порівняння бала за шкалою інвалідизації EDSS у досліджуваних групах хворих на РС (табл. 5).

Отримані результати, наведені в табл. 5 показали, що бал за шкалою інвалідизації EDSS у групі студентів хворих на РС був вірогідно нижчим порівняно з балом у хворих із неповною середньою ($t=3,30$, $p < 0,01$), середньою спеціальною ($t=2,80$, $p < 0,01$) та вищою освітою ($t=2,15$, $p < 0,01$). В осіб із вищою освітою бал за шкалою інвалідизації був достовірно нижчим порівняно з хворими на РС із неповною середньою освітою ($t=2,41$, $p < 0,05$).

Порівняли залежність часу переходу РС у фазу вторинного прогресування залежно від отриманої обстеженими пацієнтами освіти. У хворих із неповною середньою освітою середній час такого перетворення склав $9,73 \pm 1,39$ р., із середньою спеціальною освітою – $10,09 \pm 1,31$ р. і вищою освітою – $11,55 \pm 2,59$ р, проте різниця між ними не досягнула рівня достовірної відмінності ($P > 0,05$).

Дослідили вплив умов праці на клінічні характеристики РС. Серед обстежених 242 хворих на РС, 43 (17,77 %) пацієнти працювали на повітрі, а 199 (82,23 %) – працювали у приміщенні (на роботі або були вдома). Виявили, що у хворих на РС, не залежно від умов праці достовірно переважав ремісивно-рецидивний перебіг цього захворювання ($P < 0,01$). Вторинно-прогресуючий перебіг відзначено у вірогідно більшій кількості пацієнтів порівняно з особами із первинно-прогресуючим перебігом РС ($P < 0,05$). При порівнянні типів перебігу РС між досліджуваними групами не виявлено достовірно статистичної різниці ($P > 0,05$). Не спостерігали вірогідної різниці між балом за шкалою інвалідизації EDSS у групах хворих на РС, які працювали на повітрі та в приміщенні ($t=0,08$; $P > 0,05$).

Висновки

1. У всіх оглянутих нами хворих на розсіяний склероз, незалежно від факторів ризику розсіяного склерозу, переважав ремісивно-рецидивний тип перебігу цього захворювання.

2. Найбільша кількість пацієнтів за сімейним станом були одружені. Сімейний стан вірогідно не впливає на клінічні характеристики розсіяного склерозу.

3. Рівень освіти впливає на бал за шкалою EDSS. Так, найнижчий бал спостерігався у групі студентів хворих на розсіяний склероз, а найвищий – у хворих із неповною середньою освітою.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення етіологічних факторів розсіяного склерозу допоможе зрозуміти етіологію цього захворювання, виявити фактори, які впливають на його перебіг і використати превентивні заходи в плані полегшення клінічного перебігу цього тяжкого захворювання.

Література

1. Дефіцит і недостатність вітаміну D у хворих із патологією серцево-судинної системи / Л.В. Янковська, В.О. Снежицький, В.В. Поворознюк [та ін.] // *Боль. Сууставы. Позвоночник*. – 2012. – № 2 (06). – С. 30-36.
2. Оринчак Л.Б. Зміни концентрації вітаміну D у сироватці крові хворих на розсіяний склероз як патогенетичний фактор виникнення цього захворювання / Л.Б. Оринчак // *Міжнар. неврол. ж.* – 2013. – № 8. – С. 30-35.
3. Особливості перебігу розсіяного склерозу в жінок у період вагітності та вплив патогенетичного лікування на стан плода й новонародженого / Т.І. Негрич, М.С. Шоробура, Н.О. Негрич [та ін.] // *Международ. неврол. ж.* – 2013. – № 1 (55). – С. 11-16.
4. Чуприна Г.М. Розсіяний склероз: етіологія, епідеміологія, окремі питання патогенезу / Г.М. Чуприна // *Лікар. справа*. – № 6. Спец. випуск. – С. 129-134.
5. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 2-е изд. / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – С. 20-21.
6. Cancer risk among patients with multiple sclerosis and their parents / S. Bahmanyar, S.M. Montgomery, J. Hillert [et al.] // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72, № 13. – P. 1170-1177.
7. Cancer risk in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada / E. Kingwell, C. Bajdik, N. Phillips [et al.] // *Brain*. – 2012 Oct. – 135(Pt 10). – P. 2973-2979.
8. Jacobson D.L. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States / D.L. Jacobson, S.J. Gange, N.R. Rose // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1997. – Vol. 84 (3). – P. 223-243.
9. Granier E. Exogenous factors in the etiology of multiple Sclerosis / E. Granier // *J. of NeuroVirology*. – 2000. – № 6, Suppl 2. – P. 141-146.
10. Handel A. E. Multiple sclerosis and risk of cancer: a meta-analysis / A.E. Handel // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2010. – № 81. – P. 1413-1414.
11. Increased breast cancer risk for patients with multiple sclerosis: a nationwide population-based cohort study / L.M. Sun, C.L. Lin, C.J. Chung [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2014. – № 21 (2). – P. 238-244.
12. Multiple sclerosis and autoimmune diseases / A. Laroni, M. Calabrese, P. Perini, M. P. Albergoni // *J. of Neurology*. – 2006. – Vol. 253, № 5. – P. 636-639.
13. Risk factors and outcome of patients with multiple sclerosis from the state of Michoacan Mexico: a case-control study / L. Magana-Zamora, E. Chiquete, I.D. Campos-Gonzalez [et al.] // *Rev. Mex. Neuroci.* – 2012. – № 11. – P. 78-85.

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ
ПРИКАРПАТЬЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НЕКОТОРЫХ СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ
РИСКА ЭТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Л.Б. Оринчак

Резюме. Изучали влияние таких экзогенных факторов риска рассеянного склероза (РС), как уровень образования, условия труда, семейное положение, сопутствующие заболевания в семье на течение РС среди жителей Прикарпатья. Обнаружили, что наибольший процент осмотренных нами больных по семейному положению были жены, а количество разведенных лиц достоверно меньше. Семейное положение достоверно не влияет на клинические характеристики РС. Уровень образования влияет на балл по шкале EDSS. Наибольшая доля осмотренных больных РС имели среднее специальное образование, несколько меньшее количество – высшее и неполное среднее образование, а наименьшее количество пациентов на осмотре были студентами. Так, самый низкий балл наблюдался в группе студентов больных РС, а самый высокий – у лиц с неполным средним образованием. У всех обследованных пациентов на РС преобладал ремитирующе-рецидивирующий тип течения заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, этиология, образование, регион.

**PECULIARITIES OF MULTIPLE SCLEROSIS DYNAMICS AMONG SUBCARPATHIA
INHABITANTS DEPENDING ON CERTAIN SOCIAL RISK FACTORS OF THIS DISEASE**

L.B. Orynychak

Abstract. The influence of such exogenic risk factors of MS on the disease dynamics among Subcarpathia inhabitants has been studied: education level, work conditions, marital status and concomitant diseases in the family. It has been found that the biggest percentage of the examined patients was married, and the number of the divorced was significantly lesser. Obviously, the marital status does not influence clinical characteristics of MS. The education level has an influence on the rate according to EDSS scale. The biggest part of the examined patients with MS had secondary vocational education, slightly lesser number had higher and incomplete secondary education, and the least number of patients at the time of examination were students. Thus, the lowest point was observed in the group of students with MS and the highest point among the people with incomplete secondary education. Relapse remitting disease dynamics type predominated among all the examined patients with MS.

Key words: multiple sclerosis, etiology, education, region.

Ivano-Frankivsk Regional Hospital
SHEE “National Medical University” (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. В.М. Пашковський

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 83-89

Надійшла до редакції 09.09.2014 року

УДК 616.151.5+616-008+616.12-008.331.1+616.12-008.313

*М.А. Оринчак, М.М. Василечко***ОСОБЛИВОСТІ НЕСПРИЯТЛИВИХ ГЕМОСТАТИЧНИХ ЧИННИКІВ ПЕРЕБІГУ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ У ХВОРИХ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. З метою визначення показників коагуляційного гемостазу залежно від віку та рівня ендогенного інсуліну (ЕІ) в крові у хворих із різними формами фібриляції передсердь (ФП) та з метаболічним синдромом (МС) обстежено 137 осіб із пароксизмальною, персистувальною та перманентною формами ФП та з МС, серед них 28 – середнього віку (1-ша група); 67 – літнього віку (2-га група) та 42 – старечого віку (3-тя група); 84 – з інсулінорезистентністю, 53 – без інсулінорезистентності. Проведено аналіз стану системи коагуляційного гемостазу за показниками протромбінового індексу (ПтІ), фібриногену, розчинних фібриномономерних комплексів (РФМК) та D-димерів у плазмі крові за стандартними методиками. Виявлено тенденцію до зростання ПтІ з віком та найбільше його підвищення майже на 25 % ($p<0,05$) у пацієнтів 3-ї групи зі спонтанною гіперінсулінемією (ГІ) та з пароксизмальною ФП. Рівень фібриногену в крові мав тенденцію до зростання з віком ($p<0,1$) і виявився збільшеним у 1,5-2 рази при реактивній та спонтанній ГІ порівняно з осо-

бами без інсулінорезистентності ($p<0,05$) як при пароксизмальній, так і при постійних формах ФП. Достовірне підвищення рівня РФМК виявлено у всіх пацієнтів, проте в більшій мірі в осіб 2-ї та 3-ї групи при спонтанній ГІ ($p<0,05$) та перманентній формі ФП ($p<0,05$). Підвищення рівня D-димерів у плазмі крові виявилось характерним для 40 % осіб середнього віку та майже в 50 % – у літньому та старечому віці, переважно при спонтанній ГІ ($p<0,05$). Наявність D-димерів у крові виявлено в 40 %; 42 % та 54 % випадків при пароксизмальній, персистувальній та перманентній формі ФП відповідно ($p<0,05$). Отже, пацієнти старших вікових груп незалежно від форми ФП та за наявності інсулінорезистентності характеризуються формуванням стану гіперкоагуляції, що проявляється підвищенням рівня ПтІ, фібриногену, РФМК та D-димерів у плазмі крові порівняно з пацієнтами без інсулінорезистентності.

Ключові слова: фібриляція передсердь, метаболічний синдром, гемостаз, вік, інсулінорезистентність.

Вступ. Поширеність ФП у загальній популяції становить 0,4-1 %, збільшується зі старінням населення і досягає 8 % в осіб старше 80 років [1, 3]. Фібриляція передсердь може призвести до прогресуючого збільшення коагуляційного потенціалу крові, стійкої гіперкоагуляції, за якою, безумовно, назріває зрив протизгортальних механізмів, який зумовлений дисбалансом системи гемостазу загалом [4].

Для залежних від віку змін системи гемостазу характерним є підвищення активності згортальної функції крові та зниження активності фібринолітичної системи [5] з формуванням стану гіперкоагуляції крові [2, 6].

В умовах активації гемокоагуляції з віком навіть у здорових людей зростає концентрація D-димеру в плазмі крові [1], що зумовлено підвищенням лізісом фібрину [4].

Проте на даний час залишаються недостатньо вивчені зміни гемостатичного балансу у хворих на ФП з МС при старінні та залежно від наявності інсулінорезистентності, що й зумовило мету нашого дослідження.

Мета дослідження. Визначити показники коагуляційного гемостазу залежно від віку та рівня ЕІ в крові у хворих із різними формами ФП та з МС.

Матеріал і методи. Обстежено 137 осіб із різними формами на ФП неревматичного генезу, які мали три і більше ознаки МС за критеріями АТР ІІІ (2001) та МАД (2005) [2], (72 чоловіки, 65 жінок; середній вік в межах 65 ± 15 років). Пароксизмальну форму ФП виявлено у 35, персистувальну – у 12, перманентну – у 90 пацієнтів.

Проведено загальноклінічне обстеження, пероральний глюкозотолерантний тест із паралельним визначенням глюкози за допомогою глюкооксидазного методу та ЕІ в плазмі крові за імуноферментним методом «ELISA» (фірма DRG, США). Залежно від рівня ЕІ визначено три типи інсулінемії: нормальний рівень ЕІ в крові в межах 8-20 мкОд/мл; реактивна ГІ – ЕІ в крові натще в межах норми, через 2 години після навантаження глюкозою понад 20 мкОд/мл; спонтанна ГІ – ЕІ в крові натще та через 2 години після навантаження глюкозою понад 20 мкОд/мл. Нормальний рівень ЕІ в крові розцінювався як ознака відсутності інсулінорезистентності; наявність реактивної та спонтанної ГІ – як прояв інсулінорезистентності.

Для характеристики стану коагуляційної ланки гемостазу визначено концентрацію фібриногену в плазмі крові ваговим методом за Р.А. Рутберг (1961), ПтІ – за методом А.Д. Quick (1935), РФМК – ортофенантроліновим тестом за допомогою стандартного набору реагентів (фірма «Технологія-Стандарт», Росія). Концентрацію D-димерів визначали імуноферментним методом за допомогою набору «D-dimer Kit» (фірма Соруа, Польща).

Згідно з міжнародною класифікацією вікових періодів (1972) пацієнтів було розподілено на три групи. До 1-ї групи ввійшли 28 осіб середнього віку (46-59 років), серед них 12 пацієнтів із нормальним рівнем ЕІ в крові, 7 – із реактивною ГІ, 9 – зі спонтанною ГІ; до 2-ї групи – 67 осіб літнього віку (60-74 роки), серед яких 23 пацієн-

ти із нормальним рівнем ЕІ в крові, 21 – з реактивною ГІ, 23 – зі спонтанною ГІ; до 3-ї групи – 42 особи старечого віку (75-89 років), серед них 18 із нормальним рівнем ЕІ в крові, 12 – з реактивною ГІ, 12 – зі спонтанною ГІ. Контроль – 20 практично здорових осіб різного віку.

Статистичний аналіз результатів проведено за допомогою пакета програм «Statistika for Windows 7.0» (Statsoft, USA). Оцінку вірогідності розходження середніх величин проведено за допомогою парного t-критерію Стьюдента. Достовірними вважалися показники при $p < 0,05$. Проведено парний факторний кореляційний аналіз із обрахуванням коефіцієнта кореляції Пірсона – r. Обчислено відношення шансів (OR), 95 % індекс конфіденційності (CI) із використанням таблиць 2×2 $((a*b)/(c*d))$.

Результати дослідження та їх обговорення.

В усіх обстежених пацієнтів виявлено активацію згортальної функції крові за показниками коагуляційної ланки гемостазу, але в різній мірі залежно від віку та рівня ЕІ в крові (табл. 1).

Так, в осіб 1-ї групи з нормальним рівнем ЕІ відмічено лише тенденцію до зростання показника ПтІ ($p < 0,1$), у той час як при реактивній та спонтанній ГІ виявлено достовірне його збільшення на 20 % порівняно з контролем ($p < 0,05$). У пацієнтів 2-ї групи виявлено підвищення ПтІ на 14,18 %; 17,38 %; 20,01 %; у 3-й групі – на 15,82 %; 17,84 %; 24,03 % відповідно при нормальному ЕІ, реактивній та спонтанній ГІ порівняно з контролем ($p < 0,05$). Серед пацієнтів 2-ї та 3-ї групи при нормальному рівні ЕІ та реактивній ГІ виявлено тенденцію до збільшення ПтІ з віком ($p_1 < 0,1$) та достовірне його зростання в осіб 3-ї групи при спонтанній ГІ ($p_1 < 0,05$) порівняно з пацієнтами 1-ї групи. Отже, найвищий рівень ПтІ характерний для осіб старечого віку зі спонтанною ГІ.

Аналіз рівня ПтІ залежно від форми ФП та віку дозволив виявити достовірне збільшення на 22,48 % у пацієнтів 1-ї групи з постійною ФП; на 20,61 % та на 14,61 % – у пацієнтів 2-ї групи із пароксизмальною та постійною формами ФП відповідно, порівняно з контролем ($p < 0,05$). В осіб 3-ї групи рівень ПтІ був достовірно збільшений лише при пароксизмальній ФП на 25,81 % порівняно з контролем ($p < 0,05$).

У популяційному дослідженні ARIC A. Festa та співав. [7] виявлено підвищення вмісту фібриногену в крові за наявності інсулінорезистентності, що дозволило авторам дійти висновку про зв'язок інсулінорезистентності з високим атеротромботичним ризиком.

В осіб 1-ї, 2-ї та 3-ї груп нами виявлено зростання рівня циркулюючого фібриногену з віком майже у два рази порівняно з показником у контролі ($p < 0,05$). Причому максимальні значення виявилися характерними для осіб 2-ї та 3-ї групи з реактивною та спонтанною ГІ ($p < 0,05$), що розцінювалося нами як прояв формування гіперкоа-

гуляції в осіб із різними формами ФП та МС і з інсулінорезистентністю.

У пацієнтів літнього та старечого віку виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем фібриногену та ЕІ: $r = 0,2836$, $p = 0,0437$ (2-га група); $r = 0,5261$, $p = 0,0003$ (3-тя група). Отже, інсулінорезистентність як із спонтанною, так і з реактивною ГІ супроводжується гіперфібриногенемією у хворих на ФП.

Аналіз показників рівня фібриногену в крові у хворих 1-ї групи залежно від форми ФП дозволив виявити його підвищення у два рази як із пароксизмальною, так і з постійними формами ФП, але із пароксизмальною, персистувальною та перманентною ФП ($p < 0,05$), лише при спонтанній ГІ порівняно із контролем ($p < 0,05$). В осіб 2-ї групи рівень фібриногену перевищував показник у контролі на 52,96 %; 37,83 % та 76,31 % відповідно, більш виражено – у пацієнтів зі спонтанною ГІ порівняно з особами при нормальному рівні ЕІ. У хворих 3-ї групи виявлено збільшення показника фібриногену в 1,6; 1,4; 1,7 рази відповідно при пароксизмальній, персистувальній та перманентній формах ФП, що проявлялося більше при реактивній та спонтанній ГІ порівняно з контролем ($p < 0,05$). Наші дані співзвучні з даними джерел літератури про зростання з віком рівня фібриногену в осіб з інсулінорезистентністю та ФП [6, 7].

Активация фази утворення тромбіну із протромбіну супроводжується швидким підвищенням концентрації циркулюючого тромбіну, що призводить до активації фібринолізу і фібриногенолізу. Поява в кровотоці РФМК та D-димерів вважається пусковим механізмом дестабілізації гемоваскулярного гомеостазу, що значно підвищує ризик тромботичних ускладнень [4, 5].

Рівень РФМК у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї групи в цілому достовірно більше ніж у 1,4-2 рази перевищував показник у контролі ($p < 0,05$). Проте при порівнянні з показником у 1-й групі в пацієнтів 2-ї групи виявлено лише тенденцію до збільшення рівня РФМК ($p_1 < 0,1$). Для осіб 3-ї групи характерним виявилось підвищення рівня РФМК на 31,78 %; 32,85 % та на 38,88% - в осіб із нормальним ЕІ, реактивною та спонтанною ГІ відповідно порівняно із пацієнтами 1-ї групи ($p_1 < 0,05$).

При врахуванні наявності інсулінорезистентності виявлено достовірне збільшення рівня РФМК у пацієнтів усіх груп, проте максимальних значень цей показник досягнув серед осіб 3-ї групи при реактивній та спонтанній ГІ порівняно із особами 1-ї групи ($p_1 < 0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу між рівнями РФМК та ЕІ у літньому та старечому віці виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,5951$, $p = 0,0002$; $r = 0,5121$, $p = 0,0017$) відповідно, що розцінювалося нами як підтвердження взаємозв'язку між активністю фібринолізу і наявністю інсулінорезистентності [1].

При аналізі показників РФМК залежно від форми ФП підвищення його рівня виявлено при

Таблиця 1
Показники коагуляційної ланки гемостазу у хворих на фібриляцію передсердь з метаболічним синдромом залежно від віку та рівня ендogenousного інсуліну

Показник, одиниці виміру	Контроль, n=20	1-ша група (n=28)			2-та група (n=67)			3-тя група (n=42)		
		Нормальний EI, n=12	Реактивна ГІ, n=7	Спонтанна ГІ, n=9	Нормальний EI, n=23	Реактивна ГІ, n=21	Спонтанна ГІ, n=23	Нормальний EI, n=18	Реактивна ГІ, n=12	Спонтанна ГІ, n=12
ПтІ, %	89,11±3,68	94,81±2,51 p<0,1	106,54±3,21 p<0,05	106,92±2,57 p<0,05	101,75±4,12 p<0,05 p<0,1	104,61±2,50 p<0,05 p<0,1	106,94±3,12 p<0,05 p<0,1	103,21±2,74 p<0,05 p<0,1	105,01±2,73 p<0,05 p<0,1	110,52±3,62 p<0,05 p<0,05
Фібриноген, г/л	3,04±0,5	4,22±0,31 p<0,05	5,52±1,21 p<0,05	5,66±1,48 p<0,05	4,46±0,54 p<0,05 p<0,1	5,80±1,30 p<0,05 p<0,1	5,85±0,73 p<0,05 p<0,1	4,96±0,95 p<0,05 p<0,1	5,97±1,52 p<0,05 p<0,1	5,93±1,57 p<0,05 p<0,1
РФМК, мг/мл	3,80±1,05	6,01±2,04 p<0,05	6,84±1,28 p<0,05	7,56±1,95 p<0,05	6,57±1,76 p<0,05 p<0,1	6,93±1,58 p<0,05 p<0,1	7,83±0,29 p<0,05 p<0,1	6,82±1,58 p<0,05 p<0,05	9,22±0,51 p<0,05 p<0,05	10,5±2,13 p<0,05 p<0,05
D-димер, нг/мл	105,7±12,0	254,2±11,20 p<0,05	312,5±14,31 p<0,05	331,5±10,51 p<0,05	275,0±9,69 p<0,05 p<0,1	285,7±12,3 p<0,05 p<0,1	333,3±10,2 p<0,05 p<0,1	264,8±12,51 p<0,05 p<0,1	312,4±9,58 p<0,05 p<0,1	370,2±12,24 p<0,05 p<0,05

Примітка. n – кількість хворих; p<вірогідність різниці порівняно із контролем; p<вірогідність різниці порівняно із 1 групою

всіх формах, максимальне - при перманентній формі ФП.

Отримані нами дані щодо вікових відмінностей у системі коагуляції/антикоагуляції, а також напрямок змін показників ПтІ, фібриногену та РФМК при інсулінорезистентності збігаються з результатами досліджень інших авторів [2, 5].

Відомо, що при активації коагуляційного гемостазу та утворення фібрину запускається фібринолітична активність крові з підвищенням рівня циркулюючих D-димерів у крові. Тому показник D-димерів вважається ознакою гострої гіперкоагуляції [4, 6].

Нами виявлено підвищення рівня D-димерів >200 нг/мл у плазмі крові в 11 (39,28 %) випадках у 1-й групі, у 29 (43,28 %) – у 2-й групі та у 22 (52,38 %) – у 3-й групі (p<0,05). Отже, накопичення D-димерів у крові відмічено в більшій мірі у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп із ГІ.

За наявності інсулінорезистентності з віком рівень D-димерів підвищувався порівняно з пацієнтами без інсулінорезистентності (p<0,05). Проте найвищі значення показника виявлено у 3-й групі при спонтанній ГІ, що на 11,67 % перевищувало відповідний показник у 1-й групі (p<0,05).

Виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем D-димерів та рівнем EI в осіб літнього та старечого віку ($r=0,6228$, $p=0,00002$; $r=0,3494$, $p=0,0008$), що свідчить про підвищення ймовірності тромботичних ускладнень із віком у пацієнтів із ФП та інсулінорезистентністю.

При аналізі індивідуальних значень показника D-димерів залежно від форми ФП виявлено наявність D-димерів у крові як при пароксизмальній, так і при постійних формах ФП. Зокрема, показник D-димерів виявився підвищеним у 14 (40 %) випадках при пароксизмальній формі ФП; у 5 (42 %) – при персистувальній ФП та в 49 (54 %) – при перманентній ФП (p<0,05).

Отже, для пацієнтів різних вікових груп, особливо при постійних формах ФП, існує загроза розвитку гострої гіперкоагуляції за показником D-димерів, проте більша ймовірність характерна для осіб літнього та старечого віку з перманентною ФП порівняно з особами із пароксизмальною та персистувальною ФП.

Нами проведено аналіз відношення шансів (ВШ) розвитку «кінцевої точки» при 95 % ДІ та критерії p<0,05 у хворих на ФП із МС за величинами показників коагуляційного гемостазу з урахуванням віку.

Встановлено, що з віком у хворих на ФП з інсулінорезистентністю підвищення

Таблиця 2

Відношення шансів у хворих різного віку із фібриляцією передсердь та метаболічним синдромом за показниками коагуляційного гемостазу

Показник	ВШ	95% ДІ	p
1-ша група (n=28)			
Фібриноген >5,0 г/л	11,29	1,58-52,71	p<0,018
РФМК >6,0 мг/мл	10,47	1,84-32,46	p<0,005
Д-димери >200 нг/мл	13,25	1,60-30,54	p<0,010
2-га група (n=67)			
Фібриноген >5,0 г/л	12,05	1,47-31,85	p<0,010
РФМК >6,0 мг/мл	11,37	2,10-26,96	p<0,001
Д-димери >200 нг/мл	15,41	1,87-29,52	p<0,003
3-тя група (n=42)			
Фібриноген >5,0 г/л	14,21	2,22-25,94	p<0,001
РФМК >6,0 мг/мл	14,57	2,22-27,94	p<0,001
Д-димери >200 нг/мл	20,90	2,44-39,36	p<0,001

Примітка. OR – відношення шансів; 95% CI – індекс конфіденційності; p – критерій вірогідності

концентрації фібриногену >5 г/л; РФМК >6 мг/мл та Д-димерів >200 нг/мл у плазмі крові асоціюється з великою ймовірністю виникненням «кінцевої точки», зокрема, тромбоемболій порівняно з особами без інсулінорезистентності. У пацієнтів 2-ї групи ймовірність розвитку «кінцевої точки» збільшується порівняно з особами 1-ї групи на 6,73 %; 8,59 % та на 16,30 % (табл. 2). У пацієнтів 3-ї групи порівняно з особами 2-ї групи мало місце збільшення відносного ризику розвитку «кінцевої точки» на 17,92 %; 28,14 % та 35,63 % відповідно. Порівнюючи ризик виникнення тромбоемболій у хворих 3-ї групи із пацієнтами 1-ї групи виявлено значне зростання шансів розвитку тромбоемболій на 25,86 %; 39,15 % та на 57,74 % відповідно при збільшенні рівня фібриногену >5 г/л та Д-димерів >200 нг/мл.

Висновки

1. В осіб літнього та старечого віку за наявності фібриляції передсердь та інсулінорезистентності як із спонтанною, так і з реактивною гіперінсулінемією більш інтенсивно формується стан гіперкоагуляції.

2. До несприятливих чинників перебігу фібриляції передсердь в осіб із метаболічним синдромом слід віднести не лише вік, а й інсулінорезистентність з реактивною та спонтанною гіперінсулінемією, збільшення рівня в крові фібриногену > 5 г/л, розчинних фібрин-мономерних комплексів > 6 мг/мл та Д-димерів > 200 нг/мл.

Перспективи подальших досліджень. Подальші наукові пошуки доцільно спрямувати на

вивчення показників ендотеліальної дисфункції та активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих на фібриляції передсердь з метаболічним синдромом залежно від типу інсулінемії.

Література

1. Вікові особливості порушень системи гемостазу в осіб з інсулінорезистентністю / О.В. Коркушко, Е.В. Луговський, В.Б. Шатило [та ін.] // Кровообіг та гемостаз. – 2012. – № 1-2. – С. 75-82.
2. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів / [Мітченко О.І., Корпачев В.В., Багрий А.Е. та ін.]. – К., 2009. – 40 с.
3. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України / О.С. Сичов, В.М. Коваленко, Г. В. Дзяк [та ін.]. – К., 2011. – С. 27-30.
4. Предиктори внутрисердечного тромбоза у больных с мерцательной аритмией: факторы гемостаза, маркеры воспаления и генетические факторы / И.В. Зотова, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2007. – № 47. – С. 46-54.
5. Gorog D.A. Prognostic value of plasma fibrinolysis activation markers in cardiovascular disease / D.A. Gorog // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 2701-2709.
6. Plasma and blood viscosity in metabolic syndrome / C. Irace, F. Scavelli, C. Carallo [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2009. – Vol. 19, № 7. – P. 476-480.
7. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI_1 in a large population with different states of glucose tolerance. The insulin resistance atherosclerosis Study (IRAS) / A. Festa, R. D'Agostino, L. Mykkanen [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 562-568.

ОСОБЕННОСТИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ТЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

М.А. Оринчак, М.М. Василечко

Резюме. С целью определения показателей коагуляционного гемостаза в зависимости от возраста и уровня эндогенного инсулина (ЭИ) в крови у больных с различными формами фибрилляции предсердий (ФП) и с метаболическим синдромом (МС) обследовано 137 больных с пароксизмальной, персистирующей и перманентной формами ФП и с МС, среди них 28 – среднего возраста (1-ая группа); 67 – пожилого возраста (2-ая группа) и 42 – старческого возраста (3-ья группа); 84 – с инсулинорезистентностью, 53 – без инсулинорезистентности. Проведено анализ состояния системы коагуляционного гемостаза по показателям протромбинового индекса (ПТИ), фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и D-димеров в плазме крови по стандартным методикам. Выявлена тенденция к увеличению ПТИ с возрастом и наибольшее его повышение почти на 25 % ($p < 0,05$) выявлено у больных 3-ей группы со спонтанной гиперинсулинемией (ГИ) и с пароксизмальной ФП. Уровень фибриногена в крови имел тенденцию к увеличению с возрастом ($p < 0,1$) и оказался увеличенным в 1,5-2 раза при реактивной и спонтанной ГИ по сравнению с больными без инсулинорезистентности ($p < 0,05$), как при пароксизмальной, так и при постоянных формах ФП. Достоверное повышение уровня РФМК выявлено у всех больных, однако в большей степени у больных 2-ой и 3-ей группы со спонтанной ГИ ($p < 0,05$) при перманентной форме ФП ($p < 0,05$). Повышение уровня D-димеров в плазме крови оказалось характерным для 40 % больных среднего возраста и почти у 50 % – в пожилом и старческом возрасте, преимущественно при спонтанной ГИ ($p < 0,05$). Наличие D-димеров в крови обнаружено у 40 %; 42 % и 54 % случаев при пароксизмальной, персистирующей и перманентной форме ФП соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, больные старших возрастных групп независимо от формы ФП и при наличии инсулинорезистентности характеризуются формированием состояния гиперкоагуляции, что проявляется повышением уровня ПТИ, фибриногена, РФМК и D-димеров в плазме крови по сравнению с больными без инсулинорезистентности.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, метаболический синдром, гемостаз, возраст, инсулинорезистентность.

FEATURES OF ADVERSE HEMOSTATIC FACTORS OF ATRIAL FIBRILLATION AND METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS DEPENDING ON AGE

М.А. Orynychak, М.М. Vasylechko

Abstract. Purpose – determination of coagulation hemostasis parameters depending on age and plasma endogenous insulin (EI) levels in the patients with different forms of atrial fibrillation (AF) and metabolic syndrome (MS). Materials and methods. The study involved 137 patients with paroxysmal, persistent and permanent forms of AF and with MS, including 28 patients – the middle age (group 1); 67 elderly patients (group 2) and 42 old age patients (group 3); 84 patients – with insulin resistance and 53 patients – without insulin resistance. An analysis of coagulation hemostasis plasma parameters was made according to prothrombin index (Pti), fibrinogen, soluble fibrin monomer complexes (SFMC) and D-dimer levels by standard methods. Results. It was found that Pti level tends to increase with age. The most significant increase up to 25 % ($p < 0.05$) was in the 3rd group of patients with spontaneous hyperinsulinemia (HI) and with paroxysmal AF. The plasma fibrinogen level tended to increase with age ($p < 0.1$) and was increased by 1,5-2 times under reactive and spontaneous HI compared to the patients without insulin resistance ($p < 0.05$), both in paroxysmal and in permanent forms of AF. Significant increase of SFMC level was detected in all patients, but there was greater extent in patients of the 2nd and 3rd groups with spontaneous HI ($p < 0.05$) and with the permanent form of AF ($p < 0.05$). Increased plasma D-dimer levels appeared typical for 40% of the patients of middle age and almost 50% in elderly and old patients, mainly in spontaneous HI ($p < 0.05$). The presence of D-dimer in plasma was found in 40 %; 42 % and 54 % cases under paroxysmal, persistent and permanent forms of AF, respectively ($p < 0.05$). Conclusions. Patients of older age groups regardless of AF type and under the presence of insulin resistance are characterized by hypercoagulable state formation and that manifested by increased plasma Pti, fibrinogen, SFMC and D-dimer levels compared to patients without insulin resistance.

Key words: atrial fibrillation, metabolic syndrome, haemostasis, age, insulin resistance.

SHEE "Ivano- Frankivsk National Medical University"

Рецензент – проф. В.К. Ташук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 90-94

Надійшла до редакції 21.07.2014 року

УДК 618.17+57.048

Л.В. Пахаренко

**СОЦІАЛЬНІ ПЕРЕДУМОВИ РОЗВИТКУ
ПЕРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМУ**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Проведено обстеження 200 жінок із передменструальним синдромом (ПМС). Встановлено, що жінки з ПМС мають тенденцію до підвищеної кількості розлучень ($\chi^2=2,37$, $p=0,12$, $OR=5,44$, 95 % CI 0,71-41,58, $p=0,10$), що особливо характерно для жінок із нейропсихічною формою захворювання ($\chi^2=5,99$, $p=0,01$, $OR=10,79$, 95 % CI 1,36-85,47, $p=0,02$). Такі фактори, як вища освіта ($\chi^2=8,57$, $p=0,003$, $OR=2,67$, 95% CI 1,41-5,03, $p=0,002$) та інтелектуальна зайнятість

($\chi^2=4,29$, $p=0,04$, $OR=2,03$, 95% CI 1,08-3,80, $p=0,03$) можна розглядати як маркери підвищеного ризику виникнення ПМС, що найбільш властиво нейропсихічній формі хвороби. Наші дослідження не підтвердили ролі куріння та проживання у великих містах як факторів ризику розвитку даного нейроендокринного синдрому.

Ключові слова: передменструальний синдром, фактори ризику.

Вступ. Передменструальний синдром (ПМС) відноситься до групи нейроендокринних синдромів у гінекології. Це складний симптомокомплекс, при якому наявні психопатологічні, вегетосудинні та обмінно-ендокринні розлади, що виникають у лютеїнову фазу менструального циклу [1]. Він включає більше 150 симптомів. Як відмічається багатьма дослідниками, 80-100 % жінок відчувають хоча б один симптом передменструального розладу в II фазі циклу [9, 11], які, однак, не потребують спеціального лікування. Проте на відміну від цього, для ПМС характерними є такі симптоми, які порушують повсякденну діяльність. Численні наукові дослідження свідчать про вплив ПМС на погіршення якості життя жінки, зниження її повсякденної та соціальної активності, погіршення стосунків у сім'ї та з оточуючими [5, 7, 8].

До факторів ризику виникнення ПМС відносять: європеїдна раса, проживання у великих промислових та адміністративних центрах, інтелектуальне навантаження, пізній репродуктивний вік, наявність стресових ситуацій, часті вагітності або їх відсутність, наявність ПМС у сестриблизнюка, наявність викиднів, абортів, післяпологова депресія, запальні захворювання геніталій, нейроінфекція, черепно-мозкові травми, нейрообмінні захворювання та ін. [3, 4, 6, 10].

Мета дослідження. Встановити можливі соціальні передумови розвитку передменструального синдрому.

Матеріал і методи. Проведено дослідження 200 жінок із передменструальним синдромом, які становили основну групу. Контрольну групу становили 50 практично здорових жінок без діагнозу ПМС. Верифікацію діагнозу проводили згідно з існуючим положенням Наказу МОЗ України № 676 від 31. 12. 2004 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги" [1]. Діагноз ПМС виставляли шляхом виявлення циклічності маніфестацій захворювання в лютеїновій фазі менструального циклу на основі збору анамнезу та ведення пацієнткою щоденника самоспостереження впродовж 2-3 менструальних циклів (менструальний дистрес-опиту-

вальник Р. Муса). Форму ПМС (набрякова, нейропсихічна, цефалгічна, кризова) визначали відповідно до класифікації В.П. Сметник [2].

Критеріями включення хворих до групи спостереження були: репродуктивний вік (18-44 роки), регулярний менструальний цикл, наявність ПМС, письмова згода пацієнта.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були жінки, які мали на момент дослідження вагітність та лактацію, розлади менструального циклу, наявність вогнищевої патології молочних залоз, дисфункціональні маткові кровотечі нез'ясованої етіології, гострі запальні захворювання органів малого таза, пухлини матки та яєчників нез'ясованої етіології, гіперпластичні процеси ендометрія, генітальний ендометріоз, тяжку соматичну патологію в анамнезі (захворювання серцево-судинної, сечовидільної, травної, дихальної систем, захворювання крові), органічну патологію центральної нервової системи, психічні захворювання, гормонпродуруючі пухлини, цукровий діабет, захворювання наднирникових залоз, злоякісні утвори в даний час чи в анамнезі, передменструальний дисфоричний розлад, жінки, які приймали психотропні препарати або гормональну терапію впродовж останніх трьох місяців.

Для статистичного аналізу отриманих даних використовували критерій χ^2 (програма Statistics 6.0) та співвідношення шансів (Odds Ratio, OR), довірчий інтервал (Confidence Interval, CI).

Результати дослідження та їх обговорення. В основній групі набрякову форму захворювання діагностовано в 70 жінок, нейропсихічну – у 72, цефалгічну – у 33, кризову – у 25. Середній вік жінок контрольної та основної груп статистично не відрізнявся та становив відповідно $28,82 \pm 0,76$ та $30,13 \pm 0,36$ року ($p=0,08$). Однак вікові відмінності встановлено в жінок із цефалгічною ($31,09 \pm 0,68$ року, $p=0,02$) та, особливо, кризовою формами ПМС ($34,72 \pm 0,94$ року, $p<0,001$), вік яких був достовірно більшим, ніж у здорових жінок, у той час як при набряковій та нейропсихічній формах вік жінок практично відповідав віку

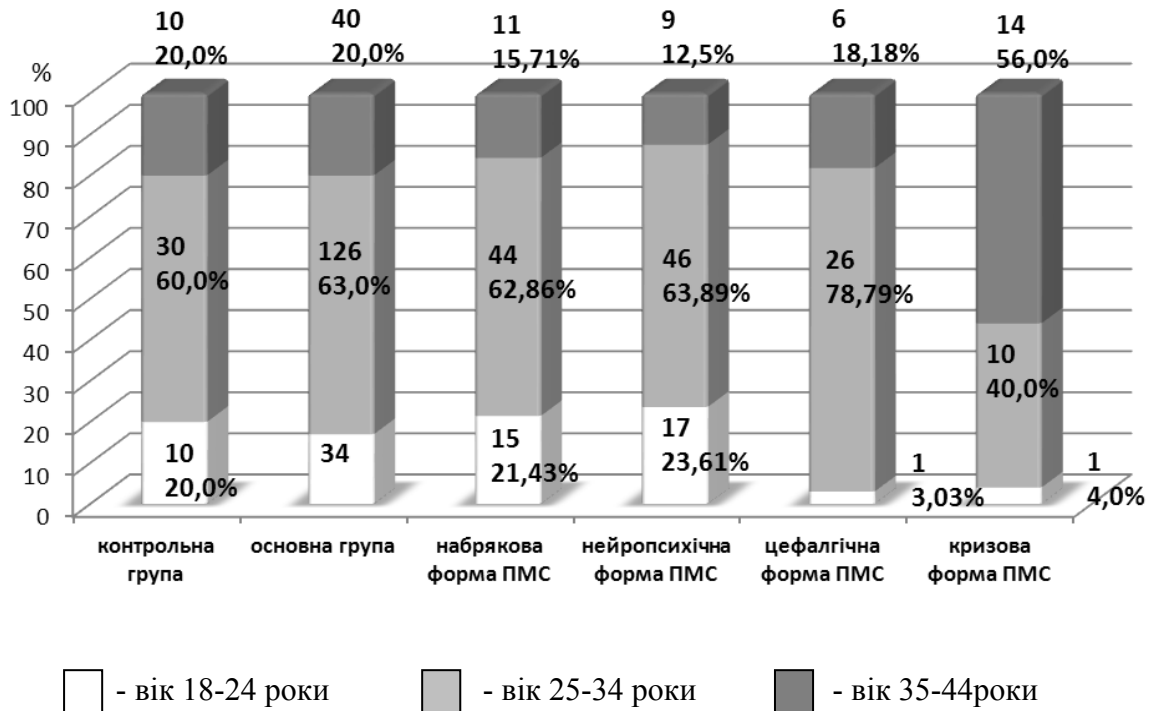


Рис. Віковий склад обстежених жінок

Таблиця 1

Сімейний стан обстежених жінок

Сімейний стан	Групи жінок					
	Контрольна група, n=50	Основна група				
		Набрякова форма, n=70	Нейропсихічна форма, n=72	Цефалгічна форма, n=33	Кризова форма, n=25	Всього, n=200
Шлюб зареєстрований	32 64,0 %	51 72,86 %	44 61,11 %	29 87,88 %	22 88,0 %	146 73,0 %
Шлюб незареєстрований	3 6,0 %	-	1 1,39 %	-	-	1 0,5 %
Одинока	14 28,0 %	14 20,0 %	14 19,44 %	3 9,09 %	2 8,0 %	33 16,5 %
Розведена	1 2,0 %	5 7,14 %	13 18,06 %	1 3,03 %	1 4,0 %	20 10,0 %

жінок контрольної групи (відповідно 28,39±0,59 та 28,81±0,59 року).

За розподілом репродуктивного віку ми також не відмітили достовірної різниці серед жінок контрольної та основної груп (рис.). Найбільшу категорію склали пацієнти віком 25-34 роки – 60,0 % та 63,0 % в обох групах відповідно. Проте жінок із цефалгічною та кризовою формами ПМС віком 18-24 роки було в 6,67 ($\chi^2=3,61$, $p=0,06$, $OR=0,13$, 95 % CI 0,02-1,03, $p=0,05$) та 5,0 рази менше ($\chi^2=2,25$, $p=0,13$, $OR=0,17$, 95% CI 0,02-1,38, $p=0,09$), ніж здорових. А жінок віком 35-44 роки встановлено більше у 2,8 рази серед хворих із кризовою формою ПМС, ніж серед здорових жінок ($\chi^2=8,34$, $p=0,004$, $OR=5,09$, 95% CI 1,78-14,56, $p=0,002$).

Вважається, що оптимальні соціальні та економічні фактори відіграють певну роль у станов-

ленні репродуктивної функції жінки. Нами не встановлено достовірної різниці в місці проживання обстежених жінок: 6 (12,0 %) жінок контрольної групи проживали в сільській місцевості, 44 (88,0 %) – у місті. Аналогічну тенденцію відмічено в основній групі, у якій ці показники становили відповідно 27 (13,5 %) та 173 (86,5 %) жінки.

Зареєстрований шлюб мали більшість обстежених жінок дослідних груп (табл. 1). Найбільший відсоток жінок із зареєстрованим шлюбом встановлено в групі з цефалгічною та кризовою формами ПМС, що було в 1,37 ($\chi^2=4,65$, $p=0,03$, $OR=4,08$, 95 % CI 1,24-13,46, $p=0,02$) та 1,38 рази більше ($\chi^2=3,65$, $p=0,06$, $OR=4,13$, 95 % CI 1,08-15,71, $p=0,04$), ніж у здорових жінок. Привертає увагу той факт, що серед жінок основної групи встановлено тенденцію до зростання кількості

Таблиця 2

Характер освіти та зайнятості серед жінок із різними формами передменструального синдрому

Освіта/ зайнятість	Групи жінок					
	Контроль- на група, n=50	Основна група				
		Набрякова форма, n=70	Нейропсихічна форма, n=72	Цефалгічна форма, n=33	Кризова фор- ма, n=25	Всього, n=200
Характер освіти						
Вища освіта	20 40,0 %	41 58,57 %	51 70,83 %	20 60,61 %	16 64,0 %	128 64,0 %
Середня/спеці- альна освіта	30 60,0 %	29 41,43 %	21 29,17 %	13 39,39 %	9 36,0 %	72 36,0 %
Вид зайнятості						
Інтелектуальна зайнятість	25 50,0 %	46 65,71 %	53 73,61 %	20 60,61 %	15 60,0 %	134 67,0 %
Робітниці	15 30,0 %	10 14,29 %	9 12,5 %	7 21,24 %	5 20,0 %	31 15,5 %
Безробітні, домо- господарки	10 20,0 %	14 20,0 %	10 13,89 %	6 18,18 %	5 20,0 %	35 17,5 %

розлучень, що було в 5,0 раза більше, ніж у контрольній групі ($\chi^2=2,37$, $p=0,12$, $OR=5,44$, 95 % CI 0,71-41,58, $p=0,10$). Статистично достовірні відмінності цього показника виявлені в групі жінок із нейропсихічною формою ПМС, у яких кількість розлучень була в 9,0 раза більшою, ніж серед здорових жінок ($\chi^2=5,99$, $p=0,01$, $OR=10,79$, 95 % CI 1,36-85,47, $p=0,02$).

Серед багатьох факторів ризику виникнення ПМС характер освіти та зайнятості відіграє значну роль. Наші дослідження показали, що кількість жінок основної групи з вищою освітою становила переважну більшість та була на 24,0 % більше ($\chi^2=8,57$, $p=0,003$, $OR=2,67$, 95% CI 1,41-5,03, $p=0,002$), ніж у контрольній групі (табл.2). Частота жінок з вищою освітою була практично однаковою у хворих із різними формами ПМС і становила від 58,57 % жінок із набряковою формою ($\chi^2=3,32$, $p=0,07$, $OR=2,12$, 95 % CI 1,01-4,44, $p=0,046$) до 70,83 % жінок із нейропсихічною формою ($\chi^2=10,30$, $p=0,001$, $OR=3,64$, 95 % CI 1,70-7,79, $p<0,001$).

Інтелектуальну зайнятість (службовці, вчителі, лікарі, менеджери, економісти, працівники банків, студенти та ін.) встановлено в переважній більшості жінок із ПМС – 67,0 %, що було в 1,34 раза більше, ніж серед здорових (50,0 %; $\chi^2=4,29$, $p=0,04$, $OR=2,03$, 95% CI 1,08-3,80, $p=0,03$). Така тенденція особливо виражена в групі жінок із нейропсихічною формою ПМС, кількість яких становила 73,61 % ($\chi^2=6,15$, $p=0,01$, $OR=2,79$, ДІ 1,30-5,98 95 % CI, $p=0,008$).

В основній групі 15 (30,0 %) жінок мали роботу професію (продавці, швачки, санітарки та ін.), що в 1,94 раза менше, ніж у контрольній (30,0%; $\chi^2=4,68$, $p=0,03$, $OR=0,43$, 95 % CI 0,21-0,88, $p=0,02$). Найменший відсоток жінок (12,5 %) із робочою професією встановлено серед хворих із нейропсихічною формою ПМС, що у 2,4 раза менше порівняно зі здоровими жінками

($\chi^2=4,66$, $p=0,03$, $OR=0,33$, 95 % CI 0,13-0,84, $p=0,02$).

Частота жінок, які курять, була практично однаковою в обох групах та склала 9 (18,0 %) та 37 (18,5 %) осіб і не мала відмінностей залежно від форми ПМС.

Висновки

1. Результати наших досліджень свідчать про значення певних соціальних факторів у виникненні передменструального синдрому.

2. Передменструальний синдром та його форми трапляються в жінок будь-якого репродуктивного віку. Лише кризова форма захворювання достовірно частіше трапляється в осіб 35-44 роки ($\chi^2=8,34$, $p=0,004$, $OR=5,09$, 95 % CI 1,78-14,56, $p=0,002$).

3. Жінки з передменструальним синдромом мають тенденцію до підвищеної кількості розлучень ($\chi^2=2,37$, $p=0,12$, $OR=5,44$, 95 % CI 0,71-41,58, $p=0,10$). Особливо достовірна асоціація з частотою розлучень встановлена в жінок із нейропсихічною формою захворювання ($\chi^2=5,99$, $p=0,01$, $OR=10,79$, 95 % CI 1,36-85,47, $p=0,02$).

4. Вищу освіту та інтелектуальну зайнятість можна розглядати як маркери підвищеного ризику передменструального синдрому. Вища освіта підвищує ризик виникнення передменструального синдрому в 1,6 раза ($\chi^2=8,57$, $p=0,003$, $OR=2,67$, 95 % CI 1,41-5,03, $p=0,002$), а розвитку нейропсихічної форми хвороби – в 1,77 раза ($\chi^2=10,30$, $p=0,001$, $OR=3,64$, 95 % CI 1,70-7,79, $p<0,001$). У жінок з інтелектуальною зайнятістю достовірно частіше (в 1,34 раза) виявлявся передменструальний синдром ($\chi^2=4,29$, $p=0,04$, $OR=2,03$, 95% CI 1,08-3,80, $p=0,03$), що найбільше було встановлено серед хворих із нейропсихічною формою ($\chi^2=6,15$, $p=0,01$, $OR=2,79$, ДІ 1,30-5,98 95 % CI, $p=0,008$).

5. Наші дослідження не підтвердили ролі куріння та проживання у великих містах як фак-

торів ризику виникнення передменструального синдрому.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати дозволяють спрогнозувати виникнення ПМС. Перспективою подальших досліджень є оцінка ефективності заходів профілактики розвитку захворювання з урахуванням факторів ризику.

Література

1. Наказ № 676 МОЗ України від 31.12.2004 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
2. Сметник В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. Книга 1 / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – СПб.: СОТИС, 1995. – 224 с.
3. Татарчук Т.Ф. Діагностика, профілактика та лікування передменструального синдрому (методичні рекомендації) / Т.Ф. Татарчук, І.Б. Венцівська, І.С. Майдан. – К., 2005. – 20 с.
4. Татарчук Т. Ф. Эндокринная гинекология / Т.Ф. Татарчук – К.: Заповіт, 2003. – 300 с.
5. Chandraratne N.K. Premenstrual syndrome: the experience from a sample of Sri Lankan adolescents / N.K. Chandraratne, N.S. Gunawardena // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2011. – Vol. 24 (5). – P. 304-310.
6. Explorative evaluation of the impact of severe premenstrual disorders on work absenteeism and productivity / L.A. Heinemann, T.D. Minh, A. Filonenko [et al.] // Womens Health Issues. – 2010. – Vol. 20 (1). – P. 58-65.
7. Karout N. Prevalence and pattern of menstrual disorders among Lebanese nursing students / N. Karout, S. W. Hawai, S. Altuwajri // East Mediterr. Health J. – 2012. – Vol. 18 (4). – P. 346-352.
8. Health advantage for black women: patterns in premenstrual dysphoric disorder / C.E. Pilver, S. Kasl, R. Desai [et al.] // Psychol. Med. – 2011. – Vol. 41 (8). – P. 1741-1750.
9. Tschudin S. Prevalence and predictors of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a population-based sample / S. Tschudin, P. C. Bertea, E. Zemp // Arch. Womens Ment. Health. – 2010. – Vol. 13 (6). – P. 485-494.
10. Vigod S. N. Understanding and treating premenstrual dysphoric disorder: an update for the women's health practitioner / S.N. Vigod, L.E. Ross, M. Steiner // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 2009. – Vol. 36 (4). – P. 907-924.
11. Wong L.P. Menstrual-related attitudes and symptoms among multi-racial Asian adolescent females / L.P. Wong, E.M. Khoo // Int. J. Behav. Med. – 2011. – Vol. 18 (3). – P. 246-253.

СОЦИАЛЬНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА

Л.В. Пахаренко

Резюме. Проведено обстеження 200 жінок з передменструальним синдромом (ПМС). Установлено, що жінки з ПМС мають тенденцію до підвищеному числу розводів ($\chi^2=2,37$, $p=0,12$, $OR=5,44$, 95% CI 0,71-41,58, $p=0,10$), що особливо характерно для жінок з нейропсихічними формами захворювання ($\chi^2=5,99$, $p=0,01$, $OR=10,79$, 95% CI 1,36-85,47, $p=0,02$). Такі фактори, як вище освітання ($\chi^2=8,57$, $p=0,003$, $OR=2,67$, 95% CI 1,41-5,03, $p=0,002$) та інтелектуальна занятість ($\chi^2=4,29$, $p=0,04$, $OR=2,03$, 95% CI 1,08-3,80, $p=0,03$) можна розглядати як маркери підвищеного ризику виникнення ПМС, що найбільш властиво нейропсихічним формам захворювання. Наші дослідження не підтвердили ролі куріння та проживання в великих містах як факторів ризику розвитку даного нейроендокринного синдрому.

Ключевые слова: передменструальний синдром, фактори ризику.

SOCIAL BACKGROUND OF PREMENSTRUAL SYNDROME

L.V. Pakharenko

Abstract. The study involved 200 women with premenstrual syndrome (PMS). It was established that women with PMS tend to have increased number of divorces ($\chi^2=2,37$, $p=0,12$, $OR=5,44$, 95% CI 0,71-41,58, $p=0,10$), which is especially typical for women with neuropsychic diseases ($\chi^2=5,99$, $p=0,01$, $OR=10,79$, 95% CI 1,36-85,47, $p=0,02$). Such factors as higher education ($\chi^2=8,57$, $p=0,003$, $OR=2,67$, 95% CI 1,41-5,03, $p=0,002$) and intellectual occupation ($\chi^2=4,29$, $p=0,04$, $OR=2,03$, 95% CI 1,08-3,80, $p=0,03$) can be considered as markers of increased risk of PMS, which are most typical for neuropsychic diseases. Our study did not confirm the role of smoking and living in big cities as risk factors of this neuroendocrine syndrome.

Key words: premenstrual syndrome, risk factors.

SHEE "National Medical University" (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. О.М. Юзько

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 95-98

Надійшла до редакції 21.07.2014 року

УДК 616.831-005:616.831:616.12:547.756

І.О. Петрик¹, Л.Б. Браверман², О.А. Ходаківський³, І.Л. Рокунець³**ВПЛИВ ФАРМАКОПРОФІЛАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНОГО 3,2'-СПІРО-ПІРОЛО-2-ОКСИНДОЛУ (СПОЛУКА R-86) НА РОЗВИТОК КАРДІОЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ МОДЕЛЬНОМУ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОМУ КРОВОВИЛИВІ**¹Вінницький обласний наркологічний диспансер «Соціотерапія»²Вінницька обласна клінічна психоневрологічна лікарня ім. ак. О.І. Юценка,³Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Резюме. У досліджах на щурах в умовах експериментального внутрішньомозкового крововиливу на тлі фармакопрофілактичного застосування похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндолу (сполука R-86) встановлено, що досліджувана речовина так само, як і референс-препарат корвітин, запобігала формуванню кардіоцеребрального синдрому, ескалації неврологічного дефіци-

ту та стабілізації функціональних показників серцево-судинної діяльності.

Ключові слова: геморагічний інсульт, кардіоцеребральна дисфункція, похідне 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндолу сполука R-86, нейрокардіопротекторна дія.

Вступ. Серед причин летальних випадків у пацієнтів із геморагічним інсультом поряд з інтрацеребральними ускладненнями є формування цереброкардіальної дисфункції (порушення серцевого ритму, гостра коронарна ішемія та порушення системної гемодинаміки). У цих умовах формується патологічне коло, оскільки ішемія серцевого м'яза призводить до зниження серцевого викиду та формує невідповідність між потребами головного мозку в кровопостачанні і функціонуванні серцево-судинної системи [6]. Зниження авторегуляції мозкового кровообігу, його адаптаційних можливостей до дії зовнішніх факторів, фізичних та психоемоційних навантажень веде до прямої залежності церебральної гемодинаміки від ефективної роботи серця [8]. Декомпенсація кардіальних порушень значно ускладнює стан хворих із гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК), сприяючи розвитку ознак гемодинамічної недостатності органів, які в першу чергу відповідають за реалізацію вітальних функцій організму (головний мозок, серце, легені, печінка та нирки). До найбільш тяжких ранніх ускладнень внутрішньомозкового крововиливу, які можуть спричинити смерть пацієнта у першу добу інсульту, можна віднести гостру серцево-судинну недостатність, централізацію та декомпенсацію системного кровообігу, що пов'язано із вторинним ішемічно-гіпоксичним ураженням міокарда [6].

На думку фахівців, одним із можливих шляхів запобігання розвитку кардіоцеребральної дисфункції є застосування препаратів із політропними цитопротекторними властивостями, яким поряд із церебропротекторною дією притаманна і захисна дія на ішемізований міокард [1, 3, 5]. На нашу думку, основою для створення подібного препарату може стати похідне 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндолу сполука R-86. Аналіз даних літератури свідчить, що, з одного боку, ця речовина володіє потужними церебропротекторними властивостями в умовах як ішемічного, так і геморагічного інсульту, а з другого, їй притаманна кар-

діопротекторна активність при гострій кардіальній ішемії [1-4]. Наведені дані дають підстави сподіватися на наявність у неї коригувального впливу на прояви кардіоцеребральної дисфункції.

Мета дослідження. Провести моніторинг функціональних показників серцевої діяльності та неврологічного статусу в умовах модельного геморагічного інсульту на тлі фармакопрофілактичного застосування похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндолу.

Матеріал і методи. Модульовальний вплив похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндолу сполуки R-86 на формування кардіоцеребральної дисфункції в умовах геморагічного інсульту оцінювали на моделі внутрішньомозкового крововиливу (ВМК), який моделювали під пропифоловим нарकोзом (60 мг/кг внутрішньоочеревинно) шляхом уведення у внутрішню капсулу головного мозку (стереотаксичні координати проєкції: Н=7,0 мм, L=3,0 мм, А=1,5 мм від брегми) автокрові (20 мкл/100 г) [7]. Обрана модель дозволяє відтворити клінічну картину ішемічного інсульту і є адекватною для клінічного вивчення потенційних нейропротекторних речовин.

Похідне 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндолу сполука R-86 вводили в профілактичному режимі через кожні 24 год упродовж трьох діб до моделювання патології в умовно-ефективній дозі 10 мг/кг внутрішньо шлунково – застосована доза забезпечує максимальну реалізацію церебро- та кардіопротекторних ефектів цієї сполуки [1-4]. Як препарат порівняння було обрано корвітин 10 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о) («Корвітин», Борщагівський ХФЗ, Україна), якому разом із кардіопротекторними властивостями притаманні і церебропротекторні ефекти, що дозволяє його клінічне застосування для терапії цереброкардіального синдрому [5]. Група контрольної патології отримувала 0,9 % розчин натрію хлориду (2 мл/кг внутрішньоочеревинно).

Критеріями розвитку цереброкардіального синдрому та ефективності при терапії досліджу-

Таблиця

Вплив профілактичного застосування сполуки R-86 та корвітину на прояви кардіоцеребрального синдрому в умовах геморагічного інсульту (M±m, n=7)

Умови дослідження	Неврологічний дефіцит за шкалою McGrow (бали)		ЦВТ, мм водн.ст.		ЧСС, уд/хв		Амплітуда сегмента ST, мм		SaO ₂ , %	
	Фон	ВМК	Фон	ВМК	Фон	ВМК	Фон	ВМК	Фон	ВМК
Псевдоперевані тварини+0,9% розчин NaCl	0,0±0,0	0,0±0,0	74,29±1,5	74,29±1,5	364,71±7,7	364,71±7,7	0,220±0,03	0,220±0,03	99,0±0,0	99,0±0,0
Умови дослідження	Фон	ВМК	Фон	ВМК	Фон	ВМК	Фон	ВМК	Фон	ВМК
0,9 % NaCl + ВМК (контрольна патологія)	0,0±0,0	10,86±0,18* ^{&}	73,43±0,91	53,29±1,61* ^{&}	36-0,00±4,47	288,71±11,62* ^{&}	0,239±0,023	0,617±0,034* ^{&}	99,0±0,0	82,71±0,73* ^{&}
R-86 + ВМК	0,0±0,0	6,14±0,29* ^{&} #	71,57±1,22	64,0±0,85* ^{&} #	370,29±4,11	353,29±3,55* [#]	0,227±0,018	0,321±0,031* [#]	99,0±0,0	96,57±0,52* [#]
Корвітин + ВМК	0,0±0,0	6,71±0,2* ^{&} #	73,57±1,18	61,71±1,43* ^{&} #	36-4,71±5,65	348,71±5,35* [#]	0,216±0,026	0,296±0,044* [#]	99,0±0,0	94,43±0,62* [#]

Примітка. ВМК – внутрішньомозковий крововилив; ЦВТ – центральний венозний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень; SaO₂ – сатурація крові киснем; * – p<0,05 відносно певного показника групи псевдопереваних тварин; # – p<0,05 відносно певного показника у групі тварин контрольної патології; & – p<0,05 відносно фонових рівня (фону)

ваними речовинами обрано оцінку неврологічного статусу, електрокардіографічні зміни, зміни центрального венозного тиску та ступінь насичення киснем крові (SaO₂). Неврологічний дефіцит визначали за шкалою stroke-index С.Р. McGrow [9]. Тяжкість стану визначали за сумою відповідних балів: до трьох балів – легкий ступінь, від трьох до семи балів – середній ступінь, вище семи балів – тяжкий ступінь. Відмічали парези, паралічі кінцівок, тремор, манежні рухи, птоз, бічне положення, здатність щурів утримуватися на стрижні діаметром 15 см, що обертався зі швидкістю 3 об/хв. Тварин тестували щоденно, визначали суму балів:

- однібічний напівптоз – 0,5 бала;
- однібічний птоз – 1 бал;
- тремор – 0,5 бала;
- манежні рухи – 0,5 бала;
- парези кінцівок (за кожен кінцівку) – 1 бал;
- параліч кінцівок (за кожен кінцівку) – 2 бали;
- бокове положення – 3 бали;
- нездатність утриматися на обертовому стрижні протягом 4 хв – 3 бали.

З метою контролю наявності ішемічних змін у міокарді реєстрували електрокардіограму (ЕКГ) у другому стандартному відведенні одноканальним електрокардіографом. Динаміку центрального венозного тиску (ЦВТ) досліджували шляхом приєднання до канюлі катетера довжиною 5 см та внутрішнім діаметром 2 мм, яка заповнювалась 0,9 % розчином натрію хлориду. Показник ЦВТ визначали в мм водного стовпчика за висотою рівня рідини в системі. Нульовим рівнем служила lig. inguinale (пупартова зв'язка). Ступінь насичення киснем крові (SaO₂) та частоту серцевих скорочень (ЧСС) реєстрували пульсоксиметром UTASOXI Pulse Oximeter 200. Моніторинг проводили через добу після моделювання ВМК (найгостріший період) [2, 3, 5].

Усі експерименти проводили з дозволу етичного комітету Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, який, ґрунтуючись рішенням вченої ради університету, постановив (протокол № 2 від 31.01.2013), що матеріали, які представлено в науковій роботі, не протирічають наказу МОЗ України

(№ 281 від 01.11.2000 « Про гуманне поводження з тваринами»).

Кількісні дані оброблялися за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Використовували параметричний критерій t Стьюдента у випадках нормального розподілу варіаційного ряду, непараметричний критерій W Уайта – за його відсутності. Відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Як свідчать дані літератури, інтегративним показником, що дозволяє оцінити наявність та величину модульовального впливу потенційного нейрокардіопротектора на формування мозкової компоненти кардіocereбральної дисфункції, є ліквідація неврологічного дефіциту [8]. Зважаючи на це, об'єктивним критерієм захисних властивостей похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксидолу сполуки R-86 в умовах модельного геморагічного інсульту є оцінка неврологічного статусу щурів у найгостріший період ВМК (1 доба). Отримані дані наведено в таблиці.

Проведене дослідження показало, що у щурів групи контрольної патології відмічались неврологічні зміни у вигляді паралічів, парезів та птозів. При цьому неврологічний дефіцит за шкалою stroke-index С.Р. McGrow у середньому склав $10,86 \pm 0,18$ бала, що вірповідає середньо-тяжкому ступеню неврологічної симптоматики.

Редукція адаптаційних можливостей мозку до дії ішемічного чинника, веде до прямої залежності церебрального кровотоку від ефективної роботи серця, основними характеристиками його діяльності є ЦВТ, амплітуда сегмента ST, ЧСС та SaO_2 . Згідно з джерелами літератури в найгостріший період геморагічного інсульту відбувається ураження міокарда, яке пов'язане, з одного боку, із втратою центральних механізмів впливу на трофіку серцевого м'яза, а з другого - автономним ішемічно-гіпоксичним ураженням кардіоміоцитів. Саме тому доцільним було дослідити коригувальний вплив похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксидолу сполуки R-86 на показники центральної гемодинаміки та показники функціональної активності міокарда як фактори забезпечення нормального кровопостачання головного мозку в умовах інтрацеребрального крововиливу.

Проведене дослідження показало, у групі контрольної патології кінець першої доби ВМК знаменувався не тільки неврологічним дефіцитом середньо-тяжкого ступеня, а й суттєвим погіршенням центральної гемодинаміки та мікроциркуляції, на що вказувало вірогідне зменшення рівнів ЦВТ та SaO_2 відносно вихідних рівнів у середньому на 47,4 % та 16,5 %. Подібне падіння ступеня насичення крові киснем вказує на формування дихальної недостатності у тварин у гострий період ВМК. Поряд з цим наростали прояви гострого коронарного синдрому та розвиток брадикардії (амплітуда сегмента ST вірогідно підвищилася відносно фонового рівня в середньому у 2,58 рази, а ЧСС зменшилась на 19,8 %). Отже,

крововилив у мозок супроводжується розвитком гострої судинної та дихальної недостатності, що ще більше погіршує перебіг церебральної ішемії. Таким чином, формується патологічне коло, розірвати яке можна шляхом застосування цитопротектора з багатовекторним поліфункціональним напрямком дії, що здатен одночасно впливати на основні клітинні патогенетичні ланки, які лежать в основі кардіocereбральної дисфункції.

Фармакопрофілактичне застосування похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксидолу, так само як і корвітину в умовах ВМК перешкоджало формуванню кардіocereбральної дисфункції. Так, наприкінці першої доби після моделювання ВМК на тлі превентивного застосування сполуки R-86, так само як і референс-препарату, відмічався помірний неврологічний дефіцит ($6,14 \pm 0,29$ та $6,71 \pm 0,2$ бала), а ЦВТ вірогідно підвищився відносно групи контрольної патології в середньому відповідно на 16,7 % і 15,8 %. Отримані дані стосовно ЦВТ свідчать на достатній об'єм циркулюючої крові, достатній венозний відтік, незмінену скоротливу здатність правого шлуночка та відсутність перевантаження правих відділів серця. При цьому, прояви гострої коронарної ішемії та брадикардії були значно меншими порівняно з тваринами групи контрольної патології. Так, амплітуда сегмента ST вірогідно знизилася відносно тварин, які превентивно отримували лише 0,9 % розчин натрію хлориду відповідно у 1,92 та 2,08 рази, а ЧСС та SaO_2 достовірно не відрізнялися від фонових значень.

Таким чином, фармакопрофілактичне застосування похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксидолу сполуки R-86, так само як і корвітину, гальмувало розвиток кардіocereбральної дисфункції в гострий період ВМК, що проявилось у зменшенні неврологічної симптоматики, стабілізації ЦВТ, перешкоджанні формуванню дихальної та гострої коронарної недостатності.

Висновки

1. Проведене дослідження показало, що гострий період внутрішньомозкового крововиливу супроводжується неврологічним дефіцитом середньо-тяжкого ступеня, суттєвим погіршенням центральної гемодинаміки та функціональними розладами серцевої діяльності, що свідчить про формування кардіocereбральної дисфункції (синдрому).

2. Фармакопрофілактичне застосування похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксидолу сполуки R-86, так само як і корвітину, перешкоджало розвитку кардіocereбрального синдрому, що проявилось у запобіганні ескаляції неврологічного дефіциту та в стабілізації функціональних показників серцево-судинної діяльності.

3. Похідне 3,2'-спіро-піроло-2-оксидолу сполука R-86 представляє собою перспективний нейрокардіопротектор, який за своїми захисними властивостями щодо головного мозку та міокарда на моделі геморагічного інсульту зіставляється з корвітином.

Перспективи подальших досліджень. Зважаючи на отримані результати, наш подальший

науковий вектор буде направлено на з'ясування та встановлення можливих механізмів церебрально-кардіопротекторних властивостей похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндола сполуки R-86.

Література

1. Багаурі О.В. Скринінг антигіпоксичної активності в ряду нових похідних 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндола / О.В. Багаурі, Р.Г. Редькін, О.А. Ходаківський // Вісн. фармації. – 2013. – № 2 (74). – С. 63-65.
2. Багаурі О.В. Експериментальна оцінка впливу похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндола (сполука R-86) на процеси нейродеструкції при гострій церебральній ішемії / О.В. Багаурі // Укр. вісн. психоневрол. – 2014. – № 2 (79). – С. 22-25.
3. Браверман Л.Б. Порівняльна оцінка впливу похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндола (сполука R-86) та цитиколіну на динаміку нейродеструктивних змін при модельному інтрацеребральному крововиливі / Л.Б. Браверман // Вісн. морфол. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 247-251.
4. Петрик І.О. Перспективи та можливості фармакопротекції в умовах гострої кардіальної ішемії шляхом використання похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндола сполука R-86 / І.О. Петрик, О.А. Ходаківський // V Міжнар. науково-практична конференція молодих вчених 15-16 травня 2014 р.: тези доповідей. – Вінниця, 2014. – С. 88-89.
5. Ходаківський О.А. Експериментальне дослідження впливу адемола (сполуки ЮК-1) на коронарну та системну гемодинаміку в умовах наркозу / О.А. Ходаківський // Biomedical and biosocial anthropology. – 2011. – № 16. – С. 7-9.
6. Шведський В.В. Сучасна церебропротекторна терапія гострих порушень мозкового кровообігу при цукровому діабеті та шляхи її оптимізації / В.В. Шведський, С.Ю. Штриголь, О.А. Ходаківський // Клін. фармац. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 7-12.
7. Метод відтворення інтрацеребральної геморагії у білих щурів / О.К. Ярош, С.В. Кириченко, С.П. Халімончик [та ін.] // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – № 1. – С. 77-81.
8. Дубенко О.Е. Инсульт и кардиальная дисфункция / О.Е. Дубенко, И.А. Ракова // Мед. неотлож. состояний. – 2011. – № 1-2 (32-33). – С. 124-133.
9. McGrow C.P. Experimental Cerebral Infarction Effects of Pentobarbital in Mongolian Gerbils // Arch. Neurol. – 1977. – Vol. 34, № 6. – P. 334-336.

ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО 3,2'-СПИРО-ПИРОЛО-2-ОКСИНДОЛА (СОЕДИНЕНИЕ R-86) НА РАЗВИТИЕ КАРДИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ МОДЕЛЬНОМ ВНУТРИМОЗГОВОМ КРОВОИЗЛИЯНИИ

И.А. Петрик¹, Л.Б. Браверман², А.А. Ходаковский³, И.Л. Рокунец³

Резюме. В опытах на крысах при экспериментальном внутримозговом кровоизлиянии на фоне фармакопрофилактического применения производного 3,2'-спиро-пирроло-2-оксіндола (соединение R-86) было установлено, что исследуемое вещество, подобно референс-препарату корвитина, профилактировало формирование кардиоцеребрального синдрома, что проявилось предотвращением эскалации неврологического дефицита и стабилизацией функциональных показателей сердечно-сосудистой деятельности.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, кардиоцеребральная дисфункция, производное 3,2'-спиро-пирроло-2-оксіндола соединение R-86, нейрокардиопротекторное действие.

THE EFFECT OF 3,2'-SPIRO-PYRROLE-2-OXINDOLE DERIVATE (COMPOUND R-86) PHARMACOPROPHYLACTIC APPLICATION ON DEVELOPMENT OF CARDIOCEREBRAL DISFUNCTION IN THE SIMULATED INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE

I.O. Petryk¹, L.B. Braverman², O.A. Khodakivskyi³, I.L. Rokunets³

Objective. To perform monitoring of cardiac activity functional parameters and neurologic status in conditions of simulated hemorrhagic stroke along with pharmacoprophylactic administration of 3,2'-spiro-pyrrole-2-oxindole derivate.

Materials and methods. Monitoring of cardiac activity functional parameters and neurologic status in conditions of simulated intracerebral haemorrhage (introduction of autologous blood into the internal cerebral capsule (20µl/ 100 g) was performed along with pharmacoprophylactic intragastric administration of 3,2'-spiro-pyrrole-2-oxindole derivate in conditionally effective dose of 10µl/ kg. Corvitin was chosen as a reference drug for intraperitoneal administration in dose of 10µl/ kg.

Results and discussion. We determined that the acute period of hemorrhagic stroke in rats (introduction of autologous blood into the internal cerebral capsule (20µl/ 100 g) was accompanied with the moderate neurologic deficiency, sufficient degradation of the central hemodynamics and functional disorders of cardiac activity that indicated the cerebrocardiac syndrome. Pharmacoprophylactic administration of 3,2'-spiro-pyrrole-2-oxindole derivate compound R-86 (10µl/ kg, intragastric administration) as well as Corvitin (10µl/kg, intraperitoneal administration) had the prophylactic effect on development of cardiocerebral syndrome, which was exhibited by preventing the escalation of neurologic deficiency and stabilization of cardiovascular activity functional parameters.

Summary. 3,2'-spiro-pyrrole-2-oxindole derivate compound R-86 is the prospective neurocardioprotector, which correlates with Corvitin by its protective effects on cerebrum and myocardium in the simulated intracerebral hemorrhage.

¹Vinnitsya regional narcological dispensary "Socioterapia"

²Vinnitsya Regional Psychoneurological Academic O.I. Yushchenko Memorial Hospital

³Vinnitsya National Medical M. I. Pyrogov Memorial University

УДК 616.61-006-089.87

О.О. Підмурняк

ТОТАЛЬНА НЕФРЕКТОМІЯ ЗА ЕНДОВІДЕОХІРУРГІЧНОЮ МЕТОДИКОЮ З ТРАНСПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ДОСТУПОМ

Хмельницька обласна лікарня

Резюме. У статті наведені результати впровадження у практику малоінвазивних урологічних операцій при пухлинах нирок у порівнянні з даними відкритих урологічних операцій. Описана методика виконання ендовідеохірургічних операцій із використанням лапа-

роскопічного доступу. Показані клінічні переваги малоінвазивних методик.

Ключові слова: малоінвазивна урологія, лапароскопічна нефректомія, пухлини нирок.

Вступ. У світі щорічно діагностується більше 200 тисяч нових випадків раку нирки, тільки в США реєструють біля 35000 нових випадків у рік та більше ніж 12000 смертей. Майже 60 % раку нирки діагностують випадково і досить часто в стадіях із метастазами [1, 8, 9]. Широке впровадження візуалізуючих методів обстеження збільшило частоту та покращало діагностику пухлин – завдяки цим методам майже вдвічі зросла і рання діагностика на початкових стадіях. При злоякісних пухлинах оперативне втручання залишається єдиним методом ефективного лікування та засобом продовження життя хворого. Діагностика на початкових стадіях патологічного процесу підштовхнула до впровадження малоінвазивних методів оперативного їх видалення. І якщо раніше, відкриті операції були основним видом втручання, то на сьогодні ендовідеохірургічні (ЕВХ) методи перейшли і в онкоурологію [10, 11, 12]. Виконання хірургічних втручань лапароскопічним методом поступово стає стандартом у лікуванні, витісняючи традиційні операції у зв'язку з істотними лікувальними й економічними перевагами даного доступу [2, 3, 4, 12]. Впровадження цього типу операцій в онкоурологію започатковано в 1990 р. R.V. Clayman та спіавт. [5]. Вони виконали першу лапароскопічну нефректомію з приводу ниркової онкоцитомі, а роком пізніше P.Sortcoat et al. зробили таку ж операцію хворому з нирково-клітинним раком. До цього часу у світі накопичений достатній досвід виконання даних операцій, результати яких дозволили лапароскопічній нефректомії посісти своє місце в урології [7]. На сьогодні радикальну лапароскопічну нефректомію в США виконують у 77 % випадків новоутворень нирки. Малоінвазивна хірургічна практика має переваги перед традиційними відкритими втручаннями в мінімальній інвазивності та швидшій репарації операційного доступу, у коротшому перебуванні в стаціонарі, у зменшенні болю в пацієнтів та потреби в знеболювальних, швидшій фізичній та психологічній реабілітації, кращому косметичному ефекті [3, 6]. Водночас досвід проведення ЕВХ нефректомії є ще недостатнім, і методика потребує вивчення та адаптації до умов сучасної вітчизняної клініки.

Мета дослідження. Визначити покази, алгоритм проведення нефректомії за ЕВХ технологі-

єю та порівняти з результатами, отриманими при класичних відкритих операціях.

Матеріал і методи. У роботі вивчалися дані, отримані в 40 пацієнтів, які лікувалися в урологічному відділенні Хмельницької обласної лікарні в період 2011-2013 рр. з приводу пухлин нирок. Основну групу склали 20 пацієнтів, яким проведена нефректомія з використанням ендовідеохірургічних методик із трансперитонеальним (лапароскопічним) доступом. Результати порівнювалися з даними 20 пацієнтів контрольної групи з такою ж патологією, але з відкритими операціями. Віко-статева структура та передопераційна підготовка хворих не відрізнялася між групами. Усі пацієнти з пухлинами нирок мали нирково-клітинний рак із T1b-2N0M0, у той же час у цих пацієнтів не було інших тяжких супутніх соматичних захворювань. Відкриті люмботомічні втручання проводили з використанням міжреберного доступу. Отримані результати оброблялися методами варіаційної статистики (обрахунок та порівняння середніх, показників кореляції) з використанням програми Statistica 6,0 (StatSoft).

Результати дослідження та їх обговорення. Оперативні втручання з приводу пухлин нирок потребують точної передопераційної діагностики та ретельного планування ходу операції. Найчастіше з цією метою застосовується комп'ютерна томографія (КТ), яка надає можливість провести морфометричні вимірювання та встановити топографічні співвідношення з іншими органами та структурами (рис. 1).

При виконанні ендовідеохірургічної операції з використанням трансперитонеального лапароскопічного доступу застосовувалася наступна методика. Положення хворого було на боці під кутом 45°. Черевна порожнина пунктувалася голкою Вереша (створюючи порт № 1 діаметром 10 мм, для лапароскопа) безпосередньо в краю пупкового кільця або на рівні латерального краю прямого м'яза живота, залежно від товщини передньої черевної стінки хворого (рис. 2).

Після створення пневмоперитонеуму під контролем зору встановлювалися інші порти. Порт № 2 діаметром 10 мм вводиться в ділянці підребер'я по передньоаксіялярній лінії. Після ревізії черевної порожнини так само, як і при відкритій радикальній нефректомії, виконується

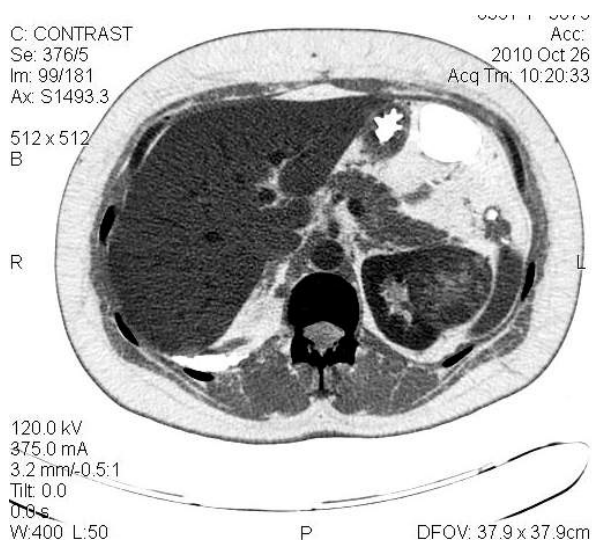


Рис. 1. Комп'ютерна томографія пацієнта з пухлиною лівої нирки

мобілізація висхідної (при нефректомії праворуч) або низхідної (при нефректомії ліворуч) ободової кишки шляхом розсічення парієтальної очеревини в латеральному каналі уздовж лінії Тольда. Із правого боку потрібна тільки незначна мобілізація товстої й дванадцятипалої кишок для оголення передньої поверхні нижньою порожнистої (НПВ) і ниркової вен. При виконанні операції ліворуч мобілізація низхідної товстої кишки виконується на більшому протязі. Далі виділяється проксимальний відділ сечовода, що легко візуалізується між нижнім полюсом нирки й НПВ або аортою. Після кліпування й пересічення сечовода нижній полюс нирки відводиться латерально, звільняючи доступ до ниркової артерії. З лівого боку для доступу до ниркової артерії часто доводиться кліпувати поперекову, ліву наднирникову й гонадну вени, що впадають у ліву ниркову вену. Після достатньої мобілізації за допомогою великих титанових кліпс виконується кліпування й пересічення ниркової артерії. Далі нирка повністю мобілізується екстрафасціально з використанням ультразвукового дисектора Ultrasign. Морцеляція при нефректомії з приводу раку нирки не прийнята, тому що це не дозволяє провести повноцінне морфологічне дослідження. При видаленні препарату ми використовуємо розріз до 6 см, з'єднуючи два порти у здухвинній ділянці. У ложе вилученої нирки встановлюється страховий дренаж, що виводили через один із портів. Рана в здухвинній ділянці швиється наглухо.

У нашій серії спостережень середній об'єм інтраопераційної крововтрати склав 185 (від 50 до 700) мл. Летальних випадків не було. Інтраопераційні ускладнення відзначені у двох (9 %) випадках (поранення ниркової вени). Потреба в конверсії виникла у двох випадках, післяопераційні ускладнення розвинулися в трьох пацієнтів. Нам вдалось оцінити середній період непрацездатності після нефректомії у 12 пацієнтів лапароскопічними доступами й 15 пацієнтів із відкритим доступом. Середня тривалість періоду непрацездатності

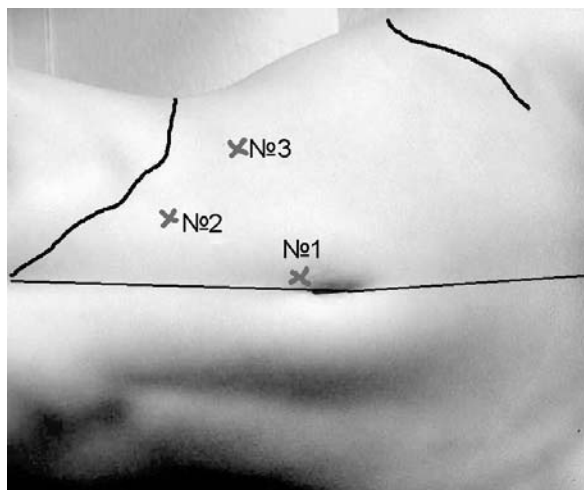


Рис. 2. Місця встановлення портів при трансперитонеальному доступі

після люмботомії 29,8 дня скоротилася до 16,5 після ендовідеохірургічних операцій, тобто приблизно в 1,8 рази ($P < 0,05$). Виписка зі стаціонару була можливою на 3-4-ту добу після втручання. Середній термін перебування 6,6 ліжко-дня.

Таким чином, перевагами лапароскопічного доступу є мала травматичність, зменшення строків реабілітації хворих, скорочення перебування в стаціонарі й гарний косметичний ефект. У цей час є перспективною розробка нових малоінвазивних методик у лікуванні пухлин нирки.

Висновки

1. Значну частину часу при виконанні відкритої операції займає розріз, гемостаз й ушивання післяопераційної рани, у той час як при лапароскопічній операції доступ у черевну порожнину з розміщенням портів у нас забирає майже втричі менше часу.

2. Радикальна лапароскопічна нефректомія показана хворим на рак нирки I-II стадії, при розмірі екстраренальної частини пухлини до 8 см.

3. Методологія виконання лапароскопічної нефректомії з приводу раку нирки принципово не відрізняється від такої при відкритій радикальній нефректомії та включає роздільну перев'язку судин на ранньому етапі операції, мобілізацію нирки екстрафасціально разом із паранефральною клітковиною, видалення надниркової залози при пухлинах верхнього полюса.

4. Незважаючи на те, що довгострокові результати спостереження за пацієнтами після лапароскопічної радикальної нефректомії ще не отримані, короточасні онкологічні дані говорять про порівняльну ефективність лапароскопічної радикальної нефректомії з відкритою хірургією.

Перспективи подальших досліджень. Продовжити накопичення досвіду виконання нефректомії з використанням ендовідеохірургічного доступу. Провести порівняльний аналіз близьких та віддалених результатів відкритої нефректомії та лапароскопічної нефректомії. Розробити чіткі

покази та протипокази до виконання лапароскопічних нефрэктомій.

Література

1. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2005-2010 годах / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Т.В. Солнцева [и др.] // Эксперим. и клин. мед. – 2012. – № 2. – С. 3-7.
2. Лапароскопическая радикальная нефрэктомия при раке почки / К.В. Пучков, В.Б. Филимонов, И.В. Васин [и др.] // Эндоскоп. хирургия. – 2004. – Т. 7. – С. 25-30.
3. Лапароскопическая хирургия в онкоурологии / В.Б. Матвеев, И.Г. Комаров, М.И. Волкова [и др.]: материалы X Российского онкологического конгресса. – М., 2006. – С. 42-46.
4. Andrew S. Laparoscopic partial nephrectomy for multiple ipsilateral renal tumors using a tailored surgical approach / S. Andrew, J. Flum, W. Stuart // J. Endourology. – 2010. – Vol. 24, № 4. – P. 557-561.
5. Clayman R.V. Laparoscopic nephroureterectomy: initial clinical case report / R.V. Clayman, L.R. Kavoussi, R.S. Figenshau // J. Laparoendoscop. Surg. – 1991. – Vol. 1, № 6. – P. 343-349.
6. Laparoscopic nephrectomy outcomes of elderly patients in the 21st century / C.L. Frank, E.L. Kau, C.S. Ng [et al.] // J. Endourology. – 2007. – Vol. 21, № 11. – P. 1309-1313.
7. Laparoscopic nephrectomy: the experience of the laparoscopic working group of the German Urological Association / J. Rassweiler, P. Fornara, M. Weber [et al.] // J. Urol. – 1998. – № 160. – P. 18-21.
8. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: A five-year experience / Y. Ono, T. Kinukawa, R. Hattori [et al.] // Urology. – 1999. – Vol. 53. – P. 280-286.
9. Odisho A. Y. Urologist density and county-level urologic cancer mortality / A.Y. Odisho, M.R. Cooperberg, V. Fradet // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28 (15). – P. 2499-2504.
10. Pure laparoscopic radical heminephrectomy for a large renal-cell carcinoma in a horseshoe kidney / R.B. Rebouças, R.C. Monteiro, T.N. Souza [et al.] // Int. Braz. J. Urol. – 2013. – № 39 (4). – P. 604-605.
11. Surgical management of renal cell carcinoma / L.M. Krabbe, A. Bagrodia, V. Margulis [et al.] // Semin Intervent Radiol. – 2014. – № 31 (1). – P. 27-32.
12. Role of the laparoscopic approach to cytoreductive nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma: does size matter? / A. Ganeshappa, C. Sundaram, M. A. Lerner [et al.] // J. Endourology. – 2010. – Vol. 24, № 8. – P. 1289-1292.

ТОТАЛЬНАЯ НЕФРЭКТОМИЯ ПО ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕТОДИКЕ С ТРАНСПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ

А.А. Підмурняк

Резюме. В статье приведены результаты внедрения в практику малоинвазивных урологических операций при опухолях почек в сравнении с данными открытых урологических операций. Описана методика выполнения эндовидеохирургических операций с использованием лапароскопического доступа. Показаны клинические преимущества малоинвазивных методик.

Ключевые слова: малоинвазивная урология, лапароскопическая нефрэктомия, опухоли почек.

TOTAL NEPHRECTOMY BY ENDOVIDEOSURGICAL METHODS WITH TRANSPERITONEAL ACCESS

А.А. Pidmurniak

Abstract. The article presents the results of clinical introduction of minimally invasive urological operations in patient with renal tumors in comparison with open urological operations. The methods of endovideosurgical operations with laparoscopic access were described. Advantages of minimally invasive methods were shown.

Key words: minimally invasive urology, laparoscopic nephrectomy, renal tumor.

Regional Hospital (Khmelnyskyi)

Рецензент – проф. О.С. Федорук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 103-105

Надійшла до редакції 25.07.2014 року

УДК 616.7-001.1-008.6:612.017.1

¹І.М. Плегуца, ²Р.І. Сидорчук**ЗМІНИ ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ СИСТЕМНОГО ІМУНІТЕТУ ХВОРИХ НА ТРАВМАТИЧНУ ХВОРОБУ**¹Сторожинецька ЦРЛ Чернівецької області²Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Вивчено вплив скелетно-м'язової травми на зміну показників гуморальної ланки імунітету.

Дослідження охоплює 52 хворих на різні форми травматичної хвороби, віком 18-69 років (37,91±4,28). Контрольну групу склали 16 пацієнтів, яким виконувалися планові оперативні втручання, не пов'язані з патологією скелетно-м'язової системи. Усі пацієнти основної групи були розподілені на три групи відповідно до тяжкості стану. Аналіз параметрів гуморальної ланки системного імунітету здійснювали за визначенням пулу В-лімфоцитів (CD 22+ лімфоцити), визначення імуноглобулінів основних класів та розрахунком інтегральних показників.

Вступ. Враховуючи те, що травматична хвороба (ТХ) є комплексом різноманітних змін та порушень функціонального стану будь-яких органів та систем організму у відповідь на дію травматичного фактора (факторів) – це виступає як суттєвий обтяжуючий фактор травматичного ушкодження [7, 9]. Важливим аспектом патогенезу ТХ є стресовий механізм, нейроендокринна стимуляція та пов'язані з цим зміни усіх органів та систем [3, 6, 8]. Такі зміни суттєво впливають на стан імунної реактивності постраждалих з ТХ. Ускладнення травм гнійно-септичного, запального характеру є одними з найтяжчих [2, 4, 5], однак досліджень змін специфічної імунної реактивності та неспецифічної резистентності організму при травмах, зокрема, гуморальної ланки імунітету – недостатньо.

Мета дослідження. Дослідити зміни гуморальної ланки імунітету постраждалих з травмами скелетно-м'язової системи різного ступеня тяжкості.

Матеріал і методи. Дослідження охоплює 52 хворих на різні форми травматичної хвороби, віком 18-69 років (37,91±4,28). Контрольну групу склали 16 пацієнтів, яким виконувалися планові оперативні втручання, не пов'язані з патологією скелетно-м'язової системи (неускладнені пахвинні герніотомії, венекзези тощо). Серед контингенту обстежених переважали чоловіки – 32 (61,5 %), жінки склали меншість – 20 осіб (38,5 %).

Критеріями *включення* в дослідження були будь-які зміни клінічного чи субклінічного (лабораторно-діагностичного) характеру, які розцінювались як прояв ТХ, зокрема поява змін гомеостазу, що не визначалися до травми. Відповідно, критеріями *виключення* були наявність де-, субкомпенсованих проявів недостатності функціонального стану органів та систем, хронічні захворювання, тяжка (множинна, комбінована) тра-

Найбільша вираженість (II-III ступені імунних порушень) змін гуморальної ланки імунітету спостерігалась у хворих на травматичну хворобу з тяжким перебігом (розгорнутою клінічною картиною). Оперативне втручання, навіть без травми, суттєво впливає на гуморальну ланку імунітету, однак у хворих на травматичну хворобу порушення імунітету були суттєво більшими, ніж у хворих групи порівняння.

Ключові слова: травматична хвороба, гуморальний імунітет, імунна відповідь, патогенез.

ва з вираженою поліорганною недостатністю. Усі хворі основної групи були розподілені на три групи відповідно тяжкості стану (ТХ). Першу основну групу сформували 9 (17,31 %) пацієнтів, у яких патологічні зміни виявлялися тільки при ретельному додатковому анамнестичному, інструментальному та клінічно-лабораторному обстеженні за відсутності клінічної симптоматики. Серед них чотири оперованих пацієнти з переломом ключиці (44,4 %), два оперованих із переломом кісток передпліччя (22,2 %), не оперовані пацієнти з переломами кісток гомілки (2 [22,2 %]) та плеча (1 [11,1 %]). Другу основну групу сформували 25 (48,08 %) осіб, у яких спостерігали помірні клінічні прояви ТХ компенсаторного та адаптаційного характеру. Перелом гомілки – у 14 пацієнтів (56 %), з них оперованих 8 (32 %), політравма – 4 (16 %), перелом стегна – 2 (8 %), один оперований (4 %), перелом плеча – 3 (12 %) один оперований (4 %). Інші травми – два пацієнти (8 %). Третю групу склали 18 (34,62 %) постраждалих із розгорнутою клінічною картиною ТХ. В основному 3-тю групу склали політравми – 15 осіб (63,3 %), у 1 (5,6 %) пацієнта – перелом таза, у 2 (11,1 %) – багатоскалкової переломи стегна.

При виконанні даного дослідження керувалися загальноприйнятими світовими та вітчизняними нормами біоетики відповідно до Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Забір матеріалу для дослідження (периферичної крові) здійснювався відповідно до загальноприйнятих вимог на 3-7-му доби госпіталізації. Аналіз параметрів клітинної ланки системного імунітету здійснювали за визначенням В-

лімфоцитів (CD 22+ лімфоцити), яке проводили за методом непрямой імунофлюоресценції з використанням панелі моноклональних антитіл CD22 виробництва науково-виробничого центру "Медбіоспектр" (РФ) та розрахунком ряду інтегральних показників (лейко-В-клітинний індекс, Σ IgM+IgG+IgA / BCD 22+, IgM/BCD 22+, IgG/BCD 22+, IgA/BCD 22+), згідно з методиками, наведеними у літературі [1]. Кількісне визначення імуноглобулінів основних класів проводили за модифікованим методом радіальної імунодифузії в гелі за методом G. Mancini з використанням наборів "Имуноспектр" виробництва науково-виробничого центру "Медбіоспектр" (РФ). Вивчення загальних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) здійснювали за методом преципітації розчином поліетиленгліколю.

Обробка отриманих баз даних проводилася методом варіаційної статистики за критерієм W.S. Gosset (Student) з використанням програмного пакета Excel® 2002 build 10.2701.2625 (Microsoft®) та Primer of Biostatistics (Biostat Software). Нормальність розподілу вибірки в межах варіаційного ряду визначали за тестом Колмогорова-Смирнова.

Результати дослідження та їх обговорення.

Першим етапом дослідження стало визначення впливу планового оперативного втручання, не пов'язаного із скелетно-м'язовою системою, на показники гуморальної ланки системного імунітету (табл. 1).

Практично за всіма показниками, які характеризують гуморальну ланку системного імунітету, у пацієнтів групи порівняння, в яких виконувалися планові оперативні втручання, не пов'язані зі скелетно-м'язовою системою, спостерігали імунні порушення різного ступеня вираженості (I-III). Зокрема, високовірогідно зменшувалася відносна кількість В CD 22+ лімфоцитів, відповідно зменшувався лейко-В-клітинний індекс. Це, у свою чергу, призвело до вірогідних змін інтегральних показників, незважаючи на недостовірні зміни імуноглобулінів. Майже удвічі зростала концентрація циркулюючих імунних комплексів. При цьому значення дисперсії, як по виборці, так і по генеральній сукупності показало суттєву варіабельність показника та його індивідуальні особливості. Таким чином, навіть планове оперативне втручання у практично здорових осіб призвело до суттєвих змін гуморальної ланки імунної відповіді, більшість із яких слід розцінювати, як імунні порушення.

Порівняння даних, отриманих у постраждалих з ТХ легкого ступеня тяжкості (без клінічних проявів) з результатами, отриманими у хворих, які перенесли планові оперативні втручання, показує, що у них (постраждалих з ТХ легкого ступеня)

є помірні порушення клітинної ланки імунітету (табл. 2). Високовірогідно зростала концентрація Ig M та Ig A, пов'язані з цим інтегральні індекси, а також ЦІК. Таким чином, рівень імунних порушень за показниками гуморальної ланки імунітету розцінювався, загалом, як помірний (I-II ступені), а за показником лейко-В-клітинного індексу взагалі був аналогічний тому, який визначався в осіб групи порівняння.

Результати дослідження змін гуморальної ланки імунної відповіді хворих на травматичну хворобу середнього ступеня тяжкості (з помірними клінічними проявами) показали, що порушення гуморальної ланки системного імунітету також були більш вираженими (табл. 3). Характер таких змін відрізнявся від групи постраждалих із відсутніми клінічними ознаками ТХ (легкий ступінь) та перевищував їх. Зокрема, формувалася високовірогідна тенденція до зниження абсолютної кількості В CD 22+ лімфоцитів, при цьому вірогідно зменшувалась і їх відносна кількість, що свідчить про неадекватність потенціалу В-клітин та суттєве пригнічення імунної відповіді. При цьому концентрація імуноглобулінів основних класів дещо зменшувалися, однак ця зміна була недостатньо вірогідною. За результатом розрахунку інтегральних показників, порівняння з групою хворих, які перенесли планові оперативні втручання, рівень імунних розладів характеризувався III ступенями, що, в основному, зумовлювалось пригніченням В-лімфоцитів за збереження концентрації імуноглобулінів.

У пацієнтів із розгорнутою клінічною картиною ТХ, реакція гуморальної ланки системи імунітету була дещо іншою (табл. 4). У цій групі пацієнтів спостерігали виражені порушення імунітету (II-III ступенів), а окремі показники більш ніж удвічі відрізнялися від показників у практично здорових осіб. Зокрема, абсолютна кількість В CD 22+ лімфоцитів зростала більше ніж удвічі, але їх відносне значення відрізнялося несуттєво від групи порівняння. На відміну від хворих на ТХ середнього ступеня тяжкості, суттєвих змін зазнавали концентрації провідних імуноглобулінів, окрім IgG. У зв'язку із цим розраховані інтегральні показники змінювалися різнонаправлено.

Отримані дані з вивчення змін гуморальної ланки системного імунітету показують, що у всіх хворих на ТХ різного ступеня тяжкості наявні порушення. Найбільша вираженість (II-III ступені імунних порушень) змін спостерігалась у хворих на ТХ з тяжким перебігом (розгорнутою клінічною картиною). Оперативне втручання, навіть без травми – суттєво впливає на клітинну ланку імунітету, однак у хворих на ТХ порушення гуморального імунітету були суттєво більшими ніж в осіб групи порівняння.

Таблиця 1

Стан гуморальної ланки системного імунітету у пацієнтів, яким виконувались планові операції, не пов'язані зі скелетно-м'язовою патологією

Показник	Одиниця виміру	Основна група (n=17)	Med	Da	Dg	Практично здорові люди (n=18)	Ступінь імунних порушень (група)	Ступінь імунних порушень (значення)	P
B CD 22+ лімфоцити	%	15,59±3,2	15,00	10,257	9,654	27,05±2,68	II	- 42,37	0,009
B CD 22+ лімфоцити	10 ⁹	0,29±0,10	0,31	0,009	0,009	0,47±0,06	II	- 38,30	0,127
лейко-В-клітинний індекс	у.о.	0,39±0,05				0,23±0,03	III	69,57	0,009
Ig M	г/л	1,43±0,33	1,40	0,111	0,105	1,10±0,05	I	30,00	0,317
Ig G	г/л	14,65±1,21	15,00	4,868	4,581	16,17±0,79	I	- 9,4	0,295
Ig A	г/л	2,59±0,51	2,50	0,371	0,349	1,78±0,08	II	45,51	0,116
IgM+IgG+IgA/BCD 22+	у.о.	69,87±2,93	64,76	525,906	494,971	40,53±1,37	III	72,39	<0,001
IgM/BCD 22+	у.о.	5,38±0,27	5,03	4,281	4,029	2,34±0,17	III	129,92	<0,001
IgG/BCD 22+	у.о.	54,67±1,81	50,00	327,764	308,484	34,4±0,29	II	58,92	<0,001
IgA/BCD 22+	у.о.	9,81±0,74	10,95	13,977	13,155	3,78±0,19	III	159,52	<0,001
ЦІК	у.о.	118,24±5,53	130,00	652,944	614,533	76,09±3,04	II	55,39	<0,001

Примітка. Med - медіана, Da - дисперсія по виборці, Dg - дисперсія по генеральній сукупності

Таблиця 2

Стан гуморальної ланки системного імунітету у хворих на травматичну хворобу легкого ступеня

Показник	Одиниця виміру	Основна група (n=9)	Med	Da	Dg	Практично здорові люди (n=18)	Ступінь імунних порушень (група)	Ступінь імунних порушень (значення)	P
B CD 22+ лімфоцити	%	31,89±1,52	32,00	6,361	5,654	27,05±2,68	I	17,89	0,234
B CD 22+ лімфоцити	10 ⁹	0,65±0,16	0,61	0,025	0,022	0,47±0,06	II	38,30	0,211
лейко-В-клітинний індекс	у.о.	0,23±0,05	–	–	–	0,23±0,03	–	–	1,00
Ig M	г/л	1,57±0,04	1,50	0,187	0,166	1,10±0,05	II	42,73	<0,001
Ig G	г/л	15,94±0,50	16,00	6,242	5,548	16,17±0,79	–	- 1,42	0,847
Ig A	г/л	3,34±0,14	3,05	1,072	0,953	1,78±0,08	III	87,64	<0,001
IgM+IgG+IgA/BCD 22+	у.о.	32,08±0,83	33,98	48,623	43,220	40,53±1,37	I	- 20,85	<0,001
IgM/BCD 22+	у.о.	2,42±0,21	2,24	0,483	0,429	2,34±0,17	I	3,42	0,780
IgG/BCD 22+	у.о.	24,52±0,27	24,56	36,385	32,342	34,4±0,29	I	- 28,72	<0,001
IgA/BCD 22+	у.о.	5,14±0,22	5,97	4,566	4,059	3,78±0,19	II	35,98	<0,001
ЦІК	у.о.	144,06±3,97	130,00	5770,75	5129,56	76,09±3,04	III	89,25	<0,001

Примітка. Med - медіана, Da - дисперсія по виборці, Dg - дисперсія по генеральній сукупності

Таблиця 3

Стан гуморальної ланки системного імунітету у хворих на травматичну хворобу середнього ступеня тяжкості (з помірними клінічними проявами)

Показник	Одиниця виміру	Основна група (n=25)	Med	Da	Dg	Практично здорові люди (n=18)	Ступінь імунних порушень (група)	Ступінь імунних порушень (значення)	P
B CD 22+ лімфоцити	%	13,12±1,08	13,00	4,527	4,346	27,05±2,68	II	- 51,50	<0,001
B CD 22+ лімфоцити	10 ⁹	0,17±0,06	0,16	0,004	0,004	0,47±0,06	III	2,76	0,001
лейко-В-клітинний індекс	у.о.	0,60±0,07	-	-	-	0,23±0,03	III	160,87	<0,001
Ig M	г/л	1,04±0,13	0,97	0,056	0,053	1,10±0,05	I	5,45	0,709
Ig G	г/л	15,00±1,10	15,00	4,58	4,400	16,17±0,79	I	- 7,24	0,428
Ig A	г/л	1,45±0,06	1,37	0,132	0,127	1,78±0,08	I	- 18,54	0,002
IgM+IgG+IgA/BCD 22+	у.о.	102,88±4,17	110,00	897,33	861,44	40,53±1,37	III	153,84	<0,001
IgM/BCD 22+	у.о.	6,12±0,16	6,47	11,49	11,032	2,34±0,17	III	161,54	<0,001
IgG/BCD 22+	у.о.	88,24±2,39	94,44	845,54	811,72	34,4±0,29	III	156,51	<0,001
IgA/BCD 22+	у.о.	8,53±0,18	9,08	11,698	11,230	3,78±0,19	III	125,66	<0,001
ЦІК	у.о.	136,75±2,97	137,00	451,08	433,03	76,09±3,04	III	79,72	<0,001

Примітка. Med - медіана, Da - дисперсія по виборці, Dg - дисперсія по генеральній сукупності

Таблиця 4

Стан гуморальної ланки системного імунітету у хворих на травматичну хворобу тяжкої форми (розгорнута клінічна картина)

Показник	Одиниця виміру	Основна група (n=18)	Med	Da	Dg	Практично здорові люди (n=18)	Ступінь імунних порушень (група)	Ступінь імунних порушень (значення)	P
B CD 22+ лімфоцити	%	28,39±2,82	29,50	20,941	19,778	27,05±2,68	I	4,95	0,735
B CD 22+ лімфоцити	10 ⁹	1,21±0,12	1,13	0,032	0,031	0,47±0,06	III	157,45	<0,001
лейко-В-клітинний індекс	у.о.	0,38±0,04	-	-	-	0,23±0,03	II	65,22	0,005
Ig M	г/л	2,14±0,08	0,94	0,013	0,013	1,10±0,05	III	94,55	<0,001
Ig G	г/л	17,81±0,28	16,79	3,123	2,950	16,17±0,79	I	10,14	0,059
Ig A	г/л	2,44±0,23	1,15	0,024	0,023	1,78±0,08	II	37,08	0,010
IgM+IgG+IgA/BCD 22+	у.о.	18,50±0,21	18,23	14,488	13,683	40,53±1,37	III	2,19	<0,001
IgM/BCD 22+	у.о.	1,77±0,07	-	-	-	2,34±0,17	I	-24,36	0,004
IgG/BCD 22+	у.о.	14,72±0,24	-	-	-	34,4±0,29	III	2,34	<0,001
IgA/BCD 22+	у.о.	2,02±0,09	-	-	-	3,78±0,19	II	-46,56	<0,001
ЦК	у.о.	88,78±0,75	89,00	156,82	148,11	76,09±3,04	I	16,68	<0,001

Примітка. Med - медіана, Da - дисперсія по виборці, Dg - дисперсія по генеральній сукупності

Висновки

1. У всіх хворих на травматичну хворобу спостерігаються порушення гуморальної ланки системи імунітету.

2. Операційна травма справляє негативний вплив на показники гуморальної ланки імунітету, що слід враховувати при виборі лікувального підходу у хворих на травматичну хворобу.

Перспектива подальшого пошуку полягає в дослідженні впливу різних лікувальних підходів на зміни гуморального імунітету хворих на ТХ та проведення паралелей зі змінами клітинної ланки імунітету.

Література

1. Казмірчук В.С. Клінічна імунологія та алергологія / В.С. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. – Вінниця: Нова книга, 2006. – 526 с.
2. Efficacy of passive immunotherapy in abdominal sepsis / P.D. Fomin, R.I. Sydoruk, O.M. Plehutsa [et al.] // Актуал. пит. хірургії : матеріали наук.-практ. конф. / За ред. Т.М. Бойчука, В.П. Польового, Р.І. Сидорчука. – 21 червня 2013 р. – Чернівці: Медуніверситет, 2013. – С. 43-44.
3. Marik P.E. The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment / P.E. Marik, M. Flemmer // J. Trauma Acute Care Surg. – 2012. – Vol. 73 (4). – P. 801-808.
4. Microflora of Acute Festering-Necrotic Processes of Soft Tissues under Local Application of Adsorbed Antibiotics / R. Sydoruk, K. Pavlovych, Sah Prasad Suman [et al.] // Int. J. Collab. Res. Internal Med. Pub. Health. – 2013. – Vol. 5, № 4. – P. 233-239.
5. Molecular mechanisms of inflammation and tissue injury after major trauma – is complement the "bad guy"? / M.D. Neher, S. Weckbach, M.A. Flierl [et al.] // J. Biomed. Sci. – 2011. – Vol.18, № 90. – P. 81-90.
6. Perioperative period: immunological modifications / F. Cardinale, I. Chinellato, S. Caimmi [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2011. – Vol. 24, Suppl. 3. – P. S3-S12.
7. Reikerås O. Immune depression in musculoskeletal trauma // O. Reikerås // J. Inflamm. Res. – 2010. – Vol. 59 (6). – P. 409-414.
8. Ricklin D. Complement in immune and inflammatory disorders: pathophysiological mechanisms / D. Ricklin, J.D. Lambris // J. Immunol. – 2013. – Vol. 190 (8). – P. 3831-3838.
9. Stoecklein V.M. Trauma equals danger – damage control by the immune system / V.M. Stoecklein, A. Osuka, J.A. Lederer // J. Leukoc. Biol. – 2012. – Vol. 92 (3). – P. 539-551.

ИЗМЕНЕНИЯ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ НА ТРАВМАТИЧЕСКУЮ БОЛЕЗНЬ

И.М. Плегуца, Р.И. Сидорчук

Резюме. Изучено влияние скелетно-мышечной травмы на изменение показателей гуморального звена иммунитета.

Исследование охватывает 52 больных различными формами травматической болезни в возрасте 18-69 лет (37,91±4,28). Контрольную группу составили 16 пациентов, которым выполнялись плановые оперативные вмешательства, не связанные с патологией опорно-двигательного аппарата. Все пациенты основной группы были разделены на три группы в соответствии с тяжестью состояния. Анализ параметров гуморального звена системного иммунитета осуществляли по определению пула В-лимфоцитов (CD 22+ лимфоциты), определение иммуноглобулинов основных классов и расчетом интегральных показателей.

Наибольшая выраженность (II-III степени иммунных нарушений) изменений гуморального звена иммунитета наблюдалась у больных на травматическую болезнь с тяжелым течением (развернутой клинической картиной). Оперативное вмешательство, даже без травмы, существенно влияет на клеточное звено иммунитета, однако у больных на травматическую болезнь нарушения иммунитета были существенно выше, чем в группе сравнения.

Ключевые слова: травматическая болезнь, гуморальный иммунитет, иммунный ответ, патогенез.

THE SYSTEMIC IMMUNITY HUMORAL LINK STATUS IN PATIENTS WITH TRAUMATIC ILLNESS

¹I.M. Plehutsa, ²R.I. Sydoruk

Abstract. The influence of trauma on parameters of humoral immunity changes has been studied.

The study includes 52 patients with various forms of traumatic illness, aged 18-69 years (37,91±4,28). The control group consisted of 16 patients who had undergone a routine surgery not related to the pathology of musculoskeletal system. All patients of the main group were divided into 3 groups according to the severity of their condition. Analysis of parameters of cellular link of immune system was performed by defining the pool of B-lymphocytes (CD22+ lymphocytes), determination of main classes' immunoglobulins, and calculation of integrated indicators.

The highest expression (immune disorders of II-III grades) of changes of cellular immunity was observed in patients with severe traumatic illness (detailed clinical picture). Surgical intervention, even without traumatic injury significantly affect cellular immunity, but in patients with traumatic illness immunity disorders were significantly higher than in the comparison groups.

Key words: Traumatic disease, humoral immunity, immune response, pathogenesis.

¹Storozhynets CDH of Chernivtsi region
²Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 106-112

Надійшла до редакції 21.10.2014 року

УДК 616.71007.234:577.161.2

В.В. Поворознюк¹, І.В. Паньків²

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВМІСТУ ВІТАМІНУ D У НАСЕЛЕННЯ РІЗНИХ КЛІМАТО-ГЕОГРАФІЧНИХ ЗОН КАРПАТСЬКОГО РЕГІОНУ

¹ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ²Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Адекватне забезпечення вітаміном D встановлено лише в 19,5 % обстежених мешканців Карпатського регіону. Дефіцит вітаміну D відзначається в 135 (80,5 %), при цьому його тяжка форма встановлена у 48 (28,4 %) обстежених. Частота дефіциту вітаміну D залежить від місця проживання і зростає із збільшен-

ням висоти над рівнем моря. Рівень 25(OH)D вірогідно вищий у мешканців низькогірної зони Карпатського регіону ($27,14 \pm 1,26$ нмоль/л) порівняно з даними середньогірної ($21,37 \pm 1,34$ нмоль/л) і високогірної зон ($15,56 \pm 1,04$ нмоль/л).

Ключові слова: вітамін D, Карпатський регіон.

Вступ. Отримані на сьогодні результати численних наукових досліджень свідчать про багатогранний вплив вітаміну D на різні органи і системи організму людини. Внаслідок цього дефіцит або недостатність вищезгаданого вітаміну набуває значущості фактора розвитку широкого спектра патологічних станів. Певні підтвердження отримала гіпотеза, що гіповітаміноз D повинен сприяти зниженню тривалості життя людини. Так, А.А. Ginde і співавт. [6] при аналізі результатів обстеження 3408 осіб віком понад 65 років встановили, що рівні 25(OH)D у сироватці крові мали незалежну зворотну асоціацію з показниками загальної смертності і смертності від серцево-судинних захворювань. Аналогічні результати були отримані й іншими авторами [4, 7].

У нещодавньому мета-аналізі [9] досліджено взаємозв'язок між вмістом 25(OH)D і смертністю (від всіх причин, серцево-судинної і від онкопатології) у загальній популяції (26018 чоловіків і жінок) віком 50-79 років, звертаючи особливу увагу на вік, стать, сезонність і місце проживання. Рівні вітаміну D істотно відрізнялися поміж країнами (вищий рівень – у США і північній Європі), у різні періоди року (вищі показники були влітку) і за статтю (вищі показники в чоловіків). Упродовж спостереження померло 6695 осіб, серед яких 2624 – внаслідок серцево-судинних захворювань і 2227 – від раку. Найголовніший висновок дослідження полягав у встановленні достовірної асоціації між рівнем 25(OH)D і смертністю від всіх причин і зокрема від серцево-судинної та онкопатології. При цьому не виявлено достовірних відмінностей отриманих результатів залежно від місця проживання учасників дослідження.

Клінічні дослідження підтверджують, що вітамін D має важливе значення в модуляції імунних відповідей при різних запальних та аутоімунних захворюваннях [11]. Рівень вітаміну D перебуває в негативній кореляції з інсулінорезистентністю [4]. Низький вміст вітаміну D незалежно асоціюється з вираженістю стеатозу і фіброзу при неалкогольній жировій хворобі печінки [8].

Статус вітаміну D кількісно визначають за рівнем 25(OH)D у сироватці крові – основного

циркулюючого метаболіту вітаміну D. Рівень 25(OH)D відображає концентрацію вітаміну D, що надходить в організм шляхом синтезу в шкірі та з продуктами харчування.

Згідно із сучасними рекомендаціями [2, 5], дефіцит вітаміну D визначається як рівень 25(OH)D менший за 50 нмоль/л, недостатність вітаміну D – як рівень 25(OH)D, що становить 50,1-74,9 нмоль/л. Рівень 25(OH)D вище за 75,0 нмоль/л перебуває в межах норми. Інтоксикація вітаміном D, зазвичай, не виникає при рівні нижче за 150 нг/мл (375 нмоль/л).

Нещодавно на території України вивчення дефіциту вітаміну D у дорослих уже проводилося [1, 3], але в цих дослідженнях детально не аналізувалися показники залежно від проживання над рівнем моря. З огляду на вищезазначене ми вважали за необхідне проведення даного дослідження.

Мета дослідження. Встановити вміст вітаміну D у сироватці крові серед населення, що проживає в різних кліматогеографічних зонах Карпатського регіону.

Матеріал і методи. В одномоментному дослідженні обстежено 169 осіб віком 20-75 років, які постійно проживають у різних кліматогеографічних зонах Карпатського регіону: високогірній (n=38), середньогірній (n=44) і низькогірній (n=87). Дослідження мали епідеміологічний характер, відбір пацієнтів здійснювався шляхом сліпої вибірки. Особи з ендокринними (цукровий діабет, хвороби щитоподібної та прищитоподібної залоз), системними захворюваннями (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, склеродермія) та тяжкими соматичними порушеннями виключались із дослідження. Крім того, у дослідження не включали пацієнтів, які отримували препарати кальцію та вітамін D упродовж останніх шести місяців.

Обстеження проводилися в літню пору року у трьох населених пунктах Карпатського регіону:

- Коломия: місто обласного підпорядкування Івано-Франківської області, розташоване біля підніжжя Карпатських гір на березі річки Прут, 291 м над рівнем моря, населеність 61429 осіб;

- Косів, місто, районний центр, розташований на висоті 450 м над рівнем моря, населеність 8456 осіб;

- Верховина, селище міського типу, районний центр, розташований на берегах річки Чорний Черемош, 688 м над рівнем моря, населеність 5177 осіб.

Переважну більшість обстежених становили жінки (75,7 %), середній вік яких був 48,7±1,9 року, чоловіків – 46,9±1,8 року ($p > 0,05$). Демографічна та антропометрична характеристика обстежених залежно від регіону проживання подана в таблиці 1.

Середній показник індексу маси тіла (ІМТ) обстежуваних становив 28,7±1,1 кг/м² (чоловіки – 28,2±0,9 кг/м² і жінки – 28,9±1,1 кг/м²; $p > 0,05$).

Усім обстежуваним особам було проведене одномоментне вивчення рівня 25(ОН)D у сироватці крові. Дефіцит вітаміну D діагностувався при рівні 25(ОН)D, нижчому за 50 нмоль/л. При цьому тяжкий дефіцит вітаміну D реєструвався при рівні 25(ОН)D, нижчому за 25 нмоль/л. Недостатність вітаміну D діагностувалась при рівні 50-75 нмоль/л. Особи із рівнем 25(ОН)D, вищим за 75 нмоль/л, вважалися такими, що мають оптимальний рівень вітаміну D.

Для визначення рівня 25(ОН)D у сироватці крові використовувався електрохемілюмінесцентний метод. Дослідження проводилося за допомогою апарата Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) із використанням тест-систем cobas. З метою статистичної оцінки результатів використовувався критерій Стьюдента (межове значення 0,05), кореляційний аналіз згідно із критерієм Пірсона, дисперсійний аналіз. Результати подані у вигляді $Me \pm SD$. Використане програмне забезпечення – пакет програм Statistica 8.0[©] StatSoft, Inc. 1984-2007.

Результати дослідження та їх обговорення.

Результати проведеного дослідження показали, що лише в 33 випадках (19,5 %) вміст 25(ОН)D у сироватці крові перебував у межах норми, а в інших випадках (80,5 %) спостерігався дефіцит вітаміну D. При цьому тяжка форма дефіциту вітаміну D спостерігалася в 48 (28,4 %) обстежених.

Оскільки синтез вітаміну D залежить від місця проживання над рівнем моря, тому епідеміологічні дослідження цього показника проводилися в різних кліматогеографічних зонах Карпатського регіону.

При порівнянні показників 25(ОН)D у регіонах обстеження було встановлено, що рівень 25(ОН)D був вірогідно вищим у мешканців низькогірної зони Карпатського регіону (27,14±1,26 нмоль/л) порівняно з даними середньогірної (21,37±1,34 нмоль/л) і високогірної зон (15,56±1,04 нмоль/л). Серед обстежених високогірної зони рівень 25(ОН)D був достовірно нижчим порівняно як із мешканцями низькогір'я, так і середньогір'я.

Результати дослідження рівня 25(ОН)D залежно від місця проживання над рівнем моря подані в таблиці 2.

Інші дослідження, проведені в різних регіонах України, також встановили високу частоту дефіциту вітаміну D [1, 3]. Для порівняння отриманих нами результатів використовували декілька міжнародних досліджень. Зокрема, у дослідженні MORE (International Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study), що проводилося у 25 країнах світу в жінок віком понад 65 років із системним остеопорозом, чітко відзначено вплив сезонного чинника на показники 25(ОН)D. Середній показник 25(ОН)D становив 55,2 нмоль/л, що є набагато вищим, ніж в обстежених нами

Таблиця 1

Демографічна та антропометрична характеристика обстежених

Регіони Карпат	Середній вік, років	Маса тіла, кг	Ріст, см	ІМТ, кг/м ²
Низькогірний	48,2±2,1	79,2±2,7	1,66±0,01	29,3±1,1
Середньогірний	45,9±1,9	78,5±2,6	1,67±0,01	27,2±0,9
Високогірний	52,7±2,1	74,9±2,4	1,64±0,01	26,6±1,1

Примітка. Достовірних відмінностей між показниками не виявлено ($p > 0,05$)

Таблиця 2

Вміст 25(ОН)D у сироватці крові обстежених осіб залежно від регіону обстеження

Кліматогеографічна зона	25(ОН)D, нмоль/л	Частота дефіциту вітаміну D, %	Частота тяжкого дефіциту вітаміну D, %
Високогірна, n=38	15,56±1,04*	84,3	36,8*
Середньогірна, n=44	21,37±1,34*	81,9	31,8*
Низькогірна, n=87	27,14±1,26	78,2	22,9

Примітка. * - достовірність відмінностей при $p < 0,05$ порівняно з низькогірною зоною

осіб аналогічного віку. Однак слід зазначити, що в дослідженні MORE усі пацієнтки отримували препарати кальцію з вітаміном D до початку лабораторного дослідження сироватки крові, а в проведеній нами роботі таких суб'єктів виключали.

Ще одним великим дослідженням частоти дефіциту вітаміну D було SENECA study (Survey in Europe on Nutrition and the Elderly: a Concerted Action). У цьому спостереженні зразки крові брали лише в зимові місяці та лише в осіб віком понад 65 років, які не отримували препаратів із вітаміном D. Середній рівень 25(OH)D у зазначеному дослідженні становив 33 нмоль/л.

У більшості досліджень відзначається вірогідний зв'язок між рівнем 25(OH)D та віком обстежених. В отриманих нами результатах такої залежності не виявлено, що, очевидно, зумовлено високою частотою дефіциту вітаміну D у всіх вікових групах та невеликою кількістю мешканців регіону з рівнем 25(OH)D у межах норми.

Висновки

1. Адекватне забезпечення вітаміном D встановлено лише у 19,5 % обстежених мешканців Карпатського регіону. Дефіцит вітаміну D відзначається у 135 (80,5 %), при цьому його тяжка форма встановлена у 48 (28,4 %) обстежених. Частота дефіциту вітаміну D залежить від місця проживання і зростає із збільшенням висоти над рівнем моря.

2. Рівень 25(OH)D вірогідно вищий у мешканців низькогірної зони Карпатського регіону ($27,14 \pm 1,26$ нмоль/л) порівняно з даними середньогірної ($21,37 \pm 1,34$ нмоль/л) і високогірної зон ($15,56 \pm 1,04$ нмоль/л). Серед обстежених високогірної зони рівень 25(OH)D був достовірно нижчим порівняно як із мешканцями низькогір'я, так і середньогір'я.

Перспективи подальших досліджень. Не викликає сумнівів необхідність продовження пошуку нових підходів до лікування і профілактики дефіциту вітаміну D, а також його впливу на функціональний стан щитоподібної залози за умов йодної недостатності.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА D У НАСЕЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТОГЕОГРАФИЧЕСКИХ ЗОН КАРПАТСКОГО РЕГИОНА

В.В. Поворознюк, И.В. Паньків

Резюме. Адекватное обеспечение витамином D установлено лишь в 19,5 % обследованных жителей Карпатского региона. Дефицит витамина D отмечается у 135 (80,5 %), при этом его тяжелая форма установлена у 48 (28,4 %) обследованных. Частота дефицита витамина D зависит от местожительства и возрастает с увеличением высоты над уровнем моря. Уровень 25 (OH) D достоверно более высокий у жителей низкогорной зоны Карпатского региона ($27,14 \pm 1,26$ нмоль/л) сравнительно с данными среднегорной ($21,37 \pm 1,34$ нмоль/л) и высокогорной зон ($15,56 \pm 1,04$ нмоль/л).

Ключевые слова: витамин D, Карпатский регион.

Література

1. Балацька Н.І. Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники його розвитку / Н.І. Балацька // Вісн. наук. досліджень. – 2013. – № 1. – С. 37-40.
2. Методичні рекомендації з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику / P. Płudowski, E. Karczmarewicz, M. Bayer [et al.] // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2013. – № 3 (11). – С. 5-8.
3. Поворознюк В.В. Дефіцит та недостатність вітаміну D у жителів України: вплив сезонного фактора / В.В. Поворознюк, В.Я. Муц // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2014. – № 1-2 (13-14). – С. 5-8.
4. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial / R. Kelishadi, S. Saleka, M. Saleka [et al.] // J. Pediatr. (Rio J). – 2014. – Vol. 90. – P. 28-34.
5. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96 (7). – P. 1911-1930.
6. Ginde A.A. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004 / A.A. Ginde, M.C. Liu, C.A. Camargo // Arch. Intern. Med. – 2009. – Vol. 169. – P. 626-632.
7. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality / H. Dobnig, S. Pilz, H. Scharnagl [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2008. – Vol. 168. – P. 1340-1349.
8. Low 25-hydroxyvitamin D level is independently associated with non-alcoholic fatty liver disease / K.L. Jablonski, A. Jovanovich, J. Holmen [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2013. – Vol. 23. – P. 792-798.
9. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States / B. Schöttker, R. Jorde, A. Peasey [et al.] // BMJ. – 2014. – Jun 17. – Vol. 348. – Режим доступу до журн.: g3656. doi: 10.1136/bmj.g3656.
10. Vitamin D status and mortality in chronic kidney disease / S. Pilz, A. Tomaschitz, C. Friedl [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2011. – Vol. 26. – P. 3603-3609.
11. White J.H. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system / J.H. White // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2012. – Vol. 13. – P. 21-29.
12. Yin K. Vitamin D and inflammatory diseases / K. Yin, D.K. Agrawal // J. Inflamm. Res. – 2014. – May 29. – Vol. 7. – P. 69-87.

COMPARATIVE ANALYSIS OF VITAMIN D CONTENT IN POPULATION OF DIFFERENT CLIMATIC ZONES OF CARPATHIAN REGION*V.V. Povorozniuk¹, I.V. Pankiv²*

Abstract. The adequate vitamin D intake is found only in 19,5 % of inspected habitants of Carpathian region. The vitamin D deficiency is marked in 135 (80,5 %) and among them severe form is detected in 48 (28,4 %) of the inspected people. Frequency of vitamin D deficiency depends on a residence and increases with the height above a sea level. 25 (OH) D level is higher among the inhabitants of low altitude region ($27,14 \pm 1,26$ nmol/l) comparatively with data of middle altitude region ($21,37 \pm 1,34$ nmol/l) and high altitude region ($15,56 \pm 1,04$ nmol/l).

Key words: vitamin D, Carpathian region.

¹D.F. Chebotariov Institute of Gerontology of National Academy of Medical Sciences (Kyiv)

²Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 113-116

Надійшла до редакції 16.09.2014 року

© В.В. Поворознюк, І.В. Паньків, 2014

UDC 616.12-008.1-053-073.7-02:616.36-003.826-06

*V.P. Prysyzhnyuk***AGE-DEPENDENT PECULIARITIES OF ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS OF THE HEART IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Abstract. In present study echocardiographic features of the cardiovascular system in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) of different ages were examined. Structural and functional parameters of the heart change in nonalcoholic fatty liver patients with age: a progressive increase in the size of the left atrium, right ventricle, and decrease of ejection fraction. In young patients the formation of concentric remodeling and eccentric hypertro-

phy, in elderly patients – development of its concentric hypertrophy was observed. The above-mentioned requires timely use of cardio-protective drugs in the treatment of these patients.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, myocardial remodeling, echocardiography.

Introduction. Recently various researchers pay attention to the role of NAFLD in the development and progression of alterations in the cardiovascular system. Numerous epidemiological studies suggest an increased incidence of adverse cardiovascular events in patients with NAFLD as compared with the general population [2, 8, 11]. E. Ruttman et al. studies for 12-year follow-up demonstrated a significant relationship between increased activity of gamma-glutamyltransferase in NAFLD patients and cardiovascular mortality, even after adjustment of typical cardiovascular risk factors and normalization of body mass index [3]. S. Treprasertsuket al. showed that patients with NAFLD have a higher 10-year risk of coronary heart disease than an average person in general population of the same age and gender [10].

Indicators of central hemodynamics in NAFLD patients are characterized by increase of systolic and diastolic blood pressure, heart rate, total peripheral vascular resistance and cardiac output [4, 5]. In response to hemodynamic changes structural changes in the left ventricle occur, including its hypertrophy, fibrosis of the stroma and dilatation of the heart cavi-

ties. The afore-mentioned facts are proved by increase of the intra-ventricular septum, left ventricular posterior wall thickness and left ventricular myocardial mass index [6].

The **objective** of our study was to examine echocardiographic features of the cardiovascular system in patients with NAFLD of different ages.

Materials and methods. To find possible differences in the functional and structural parameters of the heart echocardiographic study of 54 patients with NAFLD was conducted. All patients and healthy individuals were divided by age factor adopted by the European Regional Office of the WHO life periods classification (1963). According to this classification, three groups were determined: 15 patients aged from 20 to 44 years (group I), 22 patients aged 45 - 59 years (group II) and 17 patients aged from 60 to 74 years (III group). Among the examined patients there were 29 males, and 25 females. The disease duration ranged from 1 to 5 years. The control group consisted of 30 healthy individuals, which was divided according to the above-mentioned classification into three subgroups – per

© V.P. Prysyzhnyuk, 2014

Table 1
Echocardiographic parameters of the patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy people of different ages (M±m, n, p)

Parameters	Healthy volunteers (age 20-44 years, n=10)	Healthy volunteers (age 45-59 years, n=10)	Healthy volunteers (age 60-74 years, n=10)	Patients with NAFLD (age 20-44 years, n=15)	Patients with NAFLD (age 45-59 years, n=22)	Patients with NAFLD (age 60-74 years, n=17)
Left atrium diameter	3,65±0,08	3,92±0,15	4,05±0,10	4,16±0,11*	4,31±0,09*/****	4,32±0,11*/****
Right vertical diameter	2,01±0,05	2,10±0,08	2,15±0,07	2,24±0,05*	2,55±0,07*/***	2,52±0,08*/****
End diastolic left ventricular size	5,21±0,11	5,15±0,12	5,22±0,15	5,29±0,15	5,53±0,20*	5,39±0,17
End systolic left ventricle size	3,21±0,10	3,25±0,12	3,35±0,19	3,51±0,11*	3,83±0,21*/****	3,62±0,15*
Ejection fraction	63,95±2,10	63,21±1,52	61,78±1,43	59,67±1,23*	58,56±1,15*	58,67±1,32**
Left ventricular myocardial mass (mg)	221,32±12,54	227,34±11,25	243,23±15,57	257,33±14,32*	293,83±14,52*/****	309,02±18,54*/****
Left ventricular myocardial mass index (mg/m ²)	107,24±7,38	115,78±9,21	127,24±9,56	121,17±8,23*	137,38±9,38*/****	159,45±10,23*/****

Note. * – difference is significant as compared with the group of healthy volunteers of proper age (p<0,01); ** – difference is significant as compared with the group of healthy volunteers of proper age (p<0,05); *** – difference is significant as compared with the 1st group of patients with NAFLD (p<0,01); **** – difference is significant as compared with the 1st group of patients with NAFLD (p<0,05)

10 people each. Before the examination, all patients and healthy volunteers gave written informed agreement.

Echocardiographic studies were performed using the ultrasound diagnostic system "En Visor HDS" firm Philips Ultrasound System (USA) with determination of structural and functional parameters by Asmi MN, Walsh MJ method [1]. Left ventricular myocardial mass (LVMM) was determined by R. Devereux and N. Reichek formula modified by the American Society of Echocardiography [7].

The left ventricular myocardial mass index (LVMMI) was calculated by the formula:

$$LVMMI (g/m^2) = LVMM / BSA,$$

where BSA is body surface area (m²).

Left ventricular hypertrophy was diagnosed by the Guidelines for the management of Arterial Hypertension (2007) [7]. According to this recommendations left ventricular hypertrophy consider increasing LVMMI for men > 125 g/m², for women > 110 g/m².

The relative left ventricle wall thickness (RWT) was calculated by the formula:

$$RWT = (2 * \text{ventricle posterior wall thickness in diastole}) / EDV$$

To evaluate the type of left ventricular remodeling A. Ganau et al. classification was used [9].

Statistical analysis of the data was performed to determine the type of data distribution by comparing the arithmetic mean, mode and median and by means of Wilcoxon test. To determine statistical differences between two independent groups Mann-Whitney test was used, and between three or more independent groups – Kruskal-Wallis tests was used.

Results. In patients with NAFLD increase in the sizes of the heart chambers, beginning from a young age was found. The left atrium diameter in patients of the 1st group prevailed to 14,0 % (p<0,01) as compared with the corresponding control group. A similar pattern was observed in other age groups: in the 2nd group left atrium diameter was 9,9 % (p<0,05) and in the 3rd group – 6,7 % (p<0,05) higher as compared with those in the corresponding control groups. With age, the size of the left atrium in the observed patients also significantly increased (Table 1).

In all age groups of patients with NAFLD a significant increase in the right ventricle size as compared with the same in healthy volunteers was found: 11,4 % (p<0,01) – in the young patients, 21,4 % (p<0,01) – in the mature patients and 17,2 % (p<0,01) – in the elderly patients. Reducing the difference in the elderly is associated primarily with an increase in size of the right ventricle in healthy individuals. Patients of the 2nd and 3rd groups were significantly greater relative to similar parameters in the 1st experimental group in 13,8 % (p<0,01) and 12,5 % (p<0,01) respectively.

End systolic left ventricle size in patients with NAFLD of all age groups was significantly higher as compared with practically healthy people. In particular, patients of the 1st experimental group showed an increase of this parameter in 9,3 % (p<0,01), of the

2nd experimental group – in 17,8 % ($p < 0,01$), of the 3rd experimental group – in 8,1 % ($p < 0,01$). End diastolic left ventricular size was significantly higher in the examined patients as compared with healthy volunteers only in the adult patients, it prevailed 7,8 % ($p < 0,01$) appropriate benchmarks (Table 1).

Ejection fraction in the examined patients was reduced in all age groups. In the 1st, 2nd and 3rd groups examined ejection fraction was significantly lower ($p < 0,05$) by 7,2 %, 7,9 % and 5,3 % as compared with the corresponding control values (Table 1).

LVMM increased in patients with NAFLD as compared with healthy volunteers of appropriate age, and achieves maximal values in the elderly group. In patients of the 1st experimental group LVMM was 16,7 % ($p < 0,01$) higher comparing with the respective group of healthy people. Patients of the 2nd and 3rd experimental groups showed the prevalence in this parameter on 29,2 % ($p < 0,01$) and 27,0 % ($p < 0,01$) respectively. LVMM in patients of the 2nd and 3rd groups was higher by 14,2 % ($p < 0,05$) and 20,1 % ($p < 0,01$) respectively, as compared with the patients of the 1st group (Table 1).

A similar tendency was noted for LVMMI, which increased with age of the observed patients. In NAFLD patients of the 2nd group LVMMI was on 13,4 % ($p < 0,01$), while in the 3rd group of patients – already on 31,6 % ($p < 0,01$) higher than in the patients of the 1st experimental group. It should be noted that an average LVMMI in adult and elderly patients were generally higher than standard rates [7]. LVMMI was the highest in elderly patients and pointed the rates of $159,45 \pm 10,23 \text{ g/m}^2$. In healthy people LVMMI also increased with age, but this enlargement was slower and lower as compared with NAFLD patients (Table 1).

Left ventricular geometry type was determined on the basis of LVMMI and relative thickness of left ventricle walls comparison. The normal geometric structure of the left ventricular myocardium was observed in almost half of the patients in the first group. In $\frac{1}{3}$ of the patients in this group eccentric hypertrophy was found, and in three patients – concentric hypertrophy. In the second experimental group patients with eccentric hypertrophy of the myocardium dominated, which accounted for $\frac{1}{2}$ of the general quantity of the patients in this group. The number of patients with concentric remodeling and concentric hypertrophy accounted for about $\frac{1}{5}$ of the total population of each. Only two patients in the second group showed normal geometric structure of the myocardium. In the third experimental group the number of patients with concentric hypertrophy of the myocardium significantly increased which accounted for more than $\frac{2}{3}$ of the total number of patients in this group. Three patients in this group were diagnosed to have concentric remodeling of the myocardium, two – eccentric left ventricular hypertro-

phy. Persons with normal left ventricular geometry in the third experimental group were not found.

Conclusions

Structural and functional parameters of the heart change in nonalcoholic fatty liver patients with age: a progressive increase in the size of the left atrium, right ventricle, and decrease of ejection fraction. In young patients the formation of concentric remodeling and eccentric hypertrophy, in elderly patients – development of its concentric hypertrophy was observed. The above-mentioned requires timely use of cardio-protective drugs in the treatment of these patients.

References

1. Asmi M.N. A Practical Guide to Echocardiography / M.N.Asmi, M.J.Walsh. – London, Chapman and Hall Medical, 1995. – 260 p.
2. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up / C. Soderberg, P. Stal, J. Askling [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – № 51. – P. 595-602.
3. Gamma-glutamyl transferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults / E. Ruttmann, L.J. Brant, H. Concin [et al.] // *Circulation*. – 2005. – № 112. – P. 2130-2137.
4. Kharchenko N.V. Correction of the functional state of the liver lipid content, homocysteine in the blood, endothelial function and energy metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis in combination with hypertension / N.V. Kharchenko, G.A. Anokhina, V.V. Kharchenko // *Modern Gastroenterology*. – 2011. – № 1 (57). – P. 27-32.
5. Kolesnikova O.V. Relationship of severity of nonalcoholic steatosis with basic metabolic parameters in patients with high cardiovascular risk / O.V. Kolesnikova // *Bukovinian Medical Journal*. – 2012. – Vol. 16, № 1 (61). – P. 36-41.
6. Krahmalova O. Assessing the impact of combination therapy of carvedilol and lisinopril on left ventricular functional status in patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with cardiovascular pathology / O.O. Krahmalova, A.P. Kozlov // *Ukrainian Therapeutic J*. – 2013. – № 1. – P. 5-11.
7. Murilo F. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy / F. Murilo, B. Bruce Duncan, E.P. Luis Rohde // *Cardiovascular Ultrasound*. – 2005. – Vol. 3. – P. 17.
8. Stepanova M. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population / M. Stepanova, Z.M. Younossi // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2012. – Vol. 10. – P. 646-650.
9. Tashchuk V.K. The effect of long-term therapy with ramipril and losartan on the structural and functional changes of the myocardium in patients with arterial hypertension / V.K. Tashchuk, E.I. Shorikov, D.V. Shorikova // *Ukrainian Journal of Cardiology*. – 2008. – № 4. – P. 56-59.
10. Treeprasertsuk S. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease / S. Treeprasertsuk, S. Leverage, L.A. Adams // *Liver Int*. – 2012. – Vol. 32(6). – P. 945-950.
11. Ultra-sonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyltranspeptidase levels / R. Haring, H. Wallaschofski, M. Nauck [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – № 50. – P. 1403-1411.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ*В.П. Присяжнюк*

Резюме. Исследованы возрастные изменения эхокардиографических параметров у больных неалкогольной жировой болезнью печени. В обследованных пациентов с возрастом наблюдается изменение структурных и функциональных параметров сердца: прогрессирующее увеличение размеров левого предсердия, правого желудочка, снижение фракции выброса. В них также изменяется геометрия миокарда левого желудочка, в молодом и зрелом возрасте проявляется формированием концентрического ремоделирования и эксцентрической гипертрофии, а у больных пожилого возраста – развитием его концентрической гипертрофии. Указанное требует своевременного применения кардиопротекторных средств в комплексном лечении этого контингента больных.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ремоделирования миокарда, эхокардиография.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ЕХОКАРДІОГРАФІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ*В.П. Присяжнюк*

Резюме. Досліджено вікові зміни ехокардіографічних параметрів у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. В обстежених пацієнтів із віком спостерігається зміна структурних та функціональних параметрів серця: прогресуюче збільшення розмірів лівого передсердя, правого шлуночка, зниження фракції викиду. У них також змінюється геометрія міокарда лівого шлуночка, що в молодому та зрілому віці проявляється формуванням концентричного ремоделювання та ексцентричної гіпертрофії, а у хворих літнього віку – розвитком його концентричної гіпертрофії. Зазначене вимагає своєчасного застосування кардіопротекторних засобів у комплексному лікуванні цього контингенту хворих.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, ремоделювання міокарда, ехокардіографія.

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 116-119

Надійшла до редакції 27.10.2014 року

© V.P. Prysazhnyuk, 2014

УДК616.12-008.331-06:616-056.52]-036:616.12-008.318:612.018:577.175.7]-07

*О.М. Радченко¹, Н.С. Бек¹, В.І. Потапов²***ЛЕПТИНЕМІЯ ТА ПОКАЗНИКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ РИТМУ СЕРЦЯ І ПРОГНОЗ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ОЖИРІННЯМ**

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Комунальна 8-ма міська клінічна лікарня, м. Львів

Резюме. Обстеження 103 хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням виявило залежність від вмісту лептину (гіпер-, нормо- чи гіполептинемія) особливостей автономної кардіорегуляції, електричної систоли

шлуночків та прогнозу несприятливих кардіоваскулярних подій.

Ключові слова: лептин, гіпертонічна хвороба, варіабельність ритму серця.

Вступ. Жирова тканина продукує адипокіни, до яких відноситься лептин (Л). Описано, що гіперлептинемія у пацієнтів за умов артеріальної гіпертензії (АГ) асоціюється зі збільшенням індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії, систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску, інсуліну та інсулінорезистентності [1]. У пацієнтів з низьким рівнем Л була дисліпідемія, вищі показники системного запалення та дисфункції ендотелію [5]. Однак проблемі впливу адипокінів на показники електричної стабільності міокарда присвячені лише окремі роботи. Виявлений зв'язок екстрасистолії з рівнями Л, ліпідів, марке-

рів запалення в осіб з діабетичною кардіоміопатією з ожирінням (ОЖ) [2]. У жінок з ОЖ дослідження варіабельності ритму серця (ВРС) встановило обернені кореляції між низькочастотним компонентом спектра Low Frequency (LF) та Л, коефіцієнтом симпато-парасимпатичного балансу LF/High Frequency (HF) та ДАТ, тоді як показники парасимпатичного впливу кореляцій не мали [9], показники ВРС були знижені та пов'язані з ренін-ангіотензиновою системою [4]. Однак вісцеральна жирова маса обернено корелювала з показниками сумарної ВРС, а також високочастотної і низькочастотної її складових [6]. Описано

© О.М. Радченко, Н.С. Бек, В.І. Потапов, 2014

відносно переважання симпатичних впливів у чоловіків літнього віку з метаболічним синдромом (МС) [7]. Обстеження 1041 пацієнта з МС виявило зниження загальної потужності і потужностей у діапазонах високих і низьких частот ВРС [10]. У жінок із МС тривалість коригованої електричної систоли (QTc) була істотно довшою, ніж у чоловіків [8]. За іншими даними, у чоловіків із МС виявлено дисфункцію вегетативної нервової системи зі зниженням симпатичних впливів на серце, що асоціювалася з діастолічною дисфункцією міокарда [3]. Таким чином, дані щодо змін ВРС за умов гіпертонічної хвороби (ГХ) та ОЖ є контрверсійними, а роль адипокінів вимагає подальшого вивчення.

Мета дослідження. Вивчити вміст лептину та його кореляції з параметрами ВРС та електричної систоли шлуночків, встановити прогностичне значення рівня лептинемії у хворих на ГХ з ОЖ чи надлишковою масою тіла (НМТ).

Матеріал і методи. Проведено відкрите проспективне обстеження 103 хворих на ГХ II стадії, 55 чоловіків віком $47,1 \pm 1,7$ року та 48 жінок віком $52,9 \pm 1,8$ року. З них із НМТ, з індексом маси тіла (ІМТ) $25-29,9$ кг/м² було 14 чоловіків і 20 жінок, а з ОЖ I та II ступенів (ІМТ $30-39,9$ кг/м²) – 41 чоловік і 28 жінок. До групи контролю включено 20 практично здорових осіб, 10 чоловіків і 10 жінок відповідного віку. Обстеження проведено за наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 року. Критеріями виключення були симптоматичні АГ, серцева недостатність III-IV ФК, постійна форма фібриляції передсердь, повні блокади ніжок пучка Гіса, психічні хвороби, туберкульоз, вагітність, лактація, прийом лікарських засобів, що впливають на тривалість електричної систоли. Рівень Л визначали твердофазовим ензимозв'язаним імуносорбентним аналізом

(EIA-2395 ELISA, Німеччина). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за рекомендацією MDRD (Modification in Diet in Renal Diseases). Добова динаміка кардіоінтервалів вивчена за холтерівським моніторингом (Кардіотехніка-04, Інкарт, Росія). Опрацювання результатів проводилося за допомогою пакета програм "Statistica for Windows 6.0" (Statsoft USA). Показники порівнювали за допомогою критерію Манн-Уїтні та подавали як медіану [нижній;верхній квартилі]. Прогнозування несприятливих подій – гіпертензивного кризу (ГК) проводилось за методом Каплана-Мейєра, визначали істотність різниці за F-критерієм Кокса.

Результати дослідження та їх обговорення. Вміст Л був істотно вищим у хворих на ГХ, ніж у ГК ($15,5[6,9;29,2]$ проти $8,9[6,2;9,2]$) нг/мл, $p=0,04$). Гіперлептинемія виявлена у 68,0 % хворих на ГХ, нормолептинемія – у 20,4 %, а гіполептинемія – у 11,6 %. У групі контролю вміст Л відповідав нормам за статтю. Вивчені особливості вмісту Л у хворих залежно від статі та ІМТ: у чоловіків з ОЖ вміст Л був істотно вищим, ніж за умов НМТ ($15,0[7,3; 26,3]$ проти $8,5[4,8;12,8]$ нг/мл, $p<0,05$). У жінок з НМТ вміст Л був істотно вищим, ніж у чоловіків з НМТ ($20,5[9,7;39,0]$ проти $8,5[4,8;12,8]$ нг/мл, $p<0,05$), а в жінок з ОЖ – вищим, ніж у чоловіків за умов ОЖ ($22,7[15,9;40,5]$ проти $15,0[7,3;26,3]$ нг/мл, $p<0,05$).

У хворих на ГХ з гіперлептинемією була істотно вищою, ніж за умов нормолептинемії, низка показників: вміст С-реактивного протеїну (СРП) ($3,4[1,7;5,5]$ проти $1,18[0,7; 2,8]$ мг/л, $p=0,04$), кінцево-діастолічний розмір правого шлуночка (КДР ПШ) ($2,5[2,3;2,7]$ та $2,3[2,1;2,2]$ см, $p=0,02$) та нормована потужність у діапазоні високих частот (HFh) нічний ($31,5[24,0;40,0]$ проти $23,0[16,0;35,0]$ %, $p=0,04$). Істотно нижчою

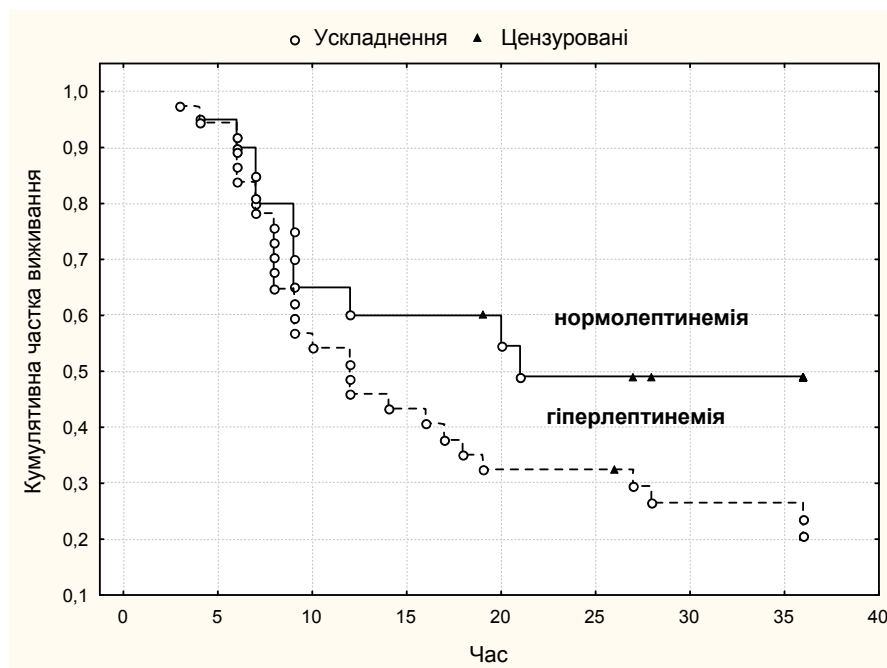


Рис. Криві виживання за методом Каплана - Мейєра залежно від рівня лептину

у цих хворих була ШКФ (69,0 [59,0;80,0] та 78,0 [72,0;83,0] мл/хв/1,73м², $p=0,04$) та LF/HF нічний (2,2[1,3; 3,4] проти 3,7[1,9;5,2] ум.од., $p=0,04$). Отже, за умов гіперлептинемії була гіршою функція нирок, а більший КДР ПШ асоціювався зі зростанням нічних вагусних впливів та вищим рівнем системного запалення. Пацієнти з низьким рівнем Л мали нижчі, ніж за умов нормолептинемії, масу тіла (79,0[75,0;88,0] проти 98,0 [94,0;103,0] кг, $p=0,006$), окружність талії (90,0 [88,0;95,0] та 102[100,0;102,0] см, $p=0,001$) і коефіцієнт атерогенності (2,8[2,1;3,1] проти 4,0 [3,2;5,1] ум.од., $p=0,01$). За умов гіполептинемії, як і за умов гіперлептинемії, виявлені істотно вищі, ніж у пацієнтів із нормолептинемією, показники: HFn% нічний (39,0[22,0;43,0] проти 23,0 [16,0;35,0]%, $p=0,04$) та загальний (25,0[23,0;32,0] та 19,5[14,0; 24,5], $p=0,04$), що вказує на посилення нічної ваготонії.

Вивчені кореляційні зв'язки між Л та показниками ВРС, ЧСС та QTc у хворих основної групи за умов різного вмісту Л. За умов гіперлептинемії зафіксована пряма істотна кореляція Л з циркадним індексом ($\tau=0,26$, $p=0,04$), що може бути зумовлено посиленням нічних парасимпатичних впливів. Виявлено також обернену кореляцію між Л та QTc загальним мінімальним ($\tau=-0,25$, $p=0,04$), що вказує на зростання дисперсії електричної систоли за умов зниження мінімального значення QT. Отже, подальше зростання рівня Л у хворих на ГХ з ОЖ чи НМТ буде асоціюватися з порушенням гомогенності реполяризації шлуночків. За умов нормолептинемії вміст Л обернено істотно корелював з нічними значеннями показників ВРС: RMSSD (The square root of the mean squares differences between adjacent NN intervals) ($\tau=-0,46$, $p=0,04$), SDNN (Standart deviation of all NN intervals) index ($\tau=-0,46$, $p=0,04$), потужністю в діапазоні дуже низьких частот VLF (Very Low Frequency) ($\tau=-0,55$, $p=0,01$) та LF ($\tau=-0,52$, $p=0,02$). Прослідковується тенденція до оберненого істотного зв'язку між Л та HF загальним ($\tau=-0,55$, $p=0,06$). Отже, за умов нормолептинемії підвищення вмісту Л буде асоціюватися з нічним зниженням як часових, так і спектральних показників регуляції кардіоритму. За умов гіполептинемії зафіксована обернена кореляція Л з величинами dQT денної середньої ($\tau=-0,80$, $p=0,04$), з QTc денним середнім на рівні істотності ($\tau=-0,55$, $p=0,06$). Отже, подальше зменшення вмісту Л буде асоціюватися зі зростанням негомогенності міокарда.

Проспективне спостереження впродовж 36 місяців встановило, що 26 осіб (25,2 %) були повторно госпіталізовані з неускладненим ГК, 18 осіб (17,5 %) мали ускладнений ГК. Серед пацієнтів із гіперлептинемією 27,9 % були повторно госпіталізовані з неускладненим ГК, а 16,2 % осіб мали ускладнений ГК. Кумулятивна частка виживання осіб з нормолептинемією становила 68,4 % проти 31,6 % у хворих на ГХ з гіперлептинемією (F-критерій Кокса $p=0,02$) (рис.).

Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням чи надлишковою масою тіла гіперлептинемія асоціювалася з нижчою швидкістю клубочкової фільтрації, більшим кінцево-діастолічним розміром правого шлуночка та вищим рівнем С-реактивного протеїну, а гіполептинемія – з нижчою масою тіла, меншою окружністю талії та нижчим коефіцієнтом атерогенності; зростання нічних вагусних впливів зафіксовано за умов гіпер- та гіполептинемії.

2. За умов нормолептинемії зростання вмісту лептину буде асоціюватися з нічним послабленням вагусних і симпатичних впливів, зі зниженням гуморально – метаболічної регуляції кардіоритму. За умов гіперлептинемії зростання лептину, а за умов гіполептинемії – його зниження асоціюється з негомогенністю реполяризації шлуночків.

3. Гіперлептинемія може бути прогностичним критерієм ризику розвитку гіпертензивних кризів.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення гендерних особливостей кардіорегуляції та динаміки електричної систоли шлуночків протягом доби у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від маси тіла.

Література

1. Горцій О.В. Рівень інсуліну в пацієнтів з АГ залежно від рівня лептину / О.В. Горцій, Н.М. Железнякова, І.І. Зелена // Укр. кардіол. ж. – 2011. – Дод. 1. – С. 33.
2. Журавльова Л.В. Клініко – лабораторні та інструментальні ознаки діабетичної кардіоміопатії у хворих на ЦД 2-го типу / Л.В. Журавльова, Н.В. Сокольнікова // Експерим. і клініч. мед. – 2012. – № 2. – С. 97-103.
3. Кратнов А.Е. Вариабельность ритма сердца у мужчин с метаболическим синдромом / А.Е. Кратнов, А.В. Якимова, Е.Е. Силкина // Сахар. диабет. – 2013. – № 1. – С. 15-18.
4. Подзолков В.И. Состояние вегетативного статуса и его взаимосвязь с гуморальными факторами у женщин в менопаузе / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Е.К. Панферова // Системные гипертензии. – 2010. – № 4. – С. 62-66.
5. Скибчик В.А. Вміст лептину у крові пацієнтів з гострим інфарктом міокарда і цукровим діабетом 2-го типу / В.А. Скибчик // Укр. мед. часопис. – 2009. – № I/II. – С. 72-76.
6. Influence of obesity indices, metabolic parameters and age on cardiac autonomic function in abdominally obese men / N. Poliakova, J.P. Després, J. Bergeron [et al.] // Metabolism. – 2012. – Vol. 61. – P. 1170-1279.
7. Low-Level Lead Exposure, Metabolic Syndrome, and Heart Rate Variability: The VA Normative Aging Study / S.K. Park, Z.J. Schwartz, P. Weisskopf [et al.] // Environ Health Perspect. – 2006. – Vol. 114. – P. 1718-1724.
8. Corrected Qt interval in patients with metabolic syndrome / F. Paksoy, T. Ulas, M. Sinan Dal, F. Borlu / J. Med. Dicle. – 2011. – Vol. 38. – P. 274-277.
9. Sympathetic – leptin relationship in obesity: effect of weight loss / D. Quilliot, P. Böhme, F. Zannad [et al.] // Metabolism. – 2008. – Vol. 57 – P. 555-56
10. The impact of the components of metabolic syndrome on the heart rate variability: using the NCEP-ATPIII and IDF definitions / K.B. Min, Y.J. Min, D. Paek, S.I. Cho // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2008. – Vol. 31. – P. 584-591.

**ЛЕПТИНЕМИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА, ПРОГНОЗ
У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ОЖИРЕНИЕМ***Е.М. Радченко¹, Н.С. Бек¹, В.И. Потапов²*

Резюме. Обследование 103 больных гипертонической болезнью с ожирением выявило зависимость от содержания лептина (гипер-, нормо- или гиполептинемия) особенностей автономной кардиорегуляции, электрической систолы желудочков и прогноза неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: лептин, гипертоническая болезнь, вариабельность ритма сердца.

**LEPTINEMIA, PARAMETERS OF HEART RATE VARIABILITY, AND PROGNOSIS
IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION WITH OBESITY***O. Radchenko¹, N. Bek¹, V. Potapov²*

Abstract. An examination of 103 patients with essential hypertension and obesity showed the dependence of autonomic cardioregulation, electrical ventricular systole, and prediction of adverse cardiovascular events on the serum leptin concentration (hyper-, normo- or hypoleptinemia).

Key words: leptin, essential hypertension, heart rate variability.

¹Danylo Halytsky National Medical University (Lviv)²The 8th Municipal Clinical Hospital (Lviv)

Рецензент – проф. Т.О. Ілашук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 119-122

Надійшла до редакції 27.10.2014 року

© О.М. Радченко, Н.С. Бек, В.І. Потапов, 2014

УДК 611.013.395:616.13-002-005.4-092.4

*Р.В. Салютін, С.С. Паляниця, О.В. Буслович, В.М. Боголепов***УЛЬТРАСТРУКТУРА ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ КАПІЛЯРІВ М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ КІНЦІВОК ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ
ПРОГЕНІТОРНИХ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ**

Координаційний центр трансплантації органів, тканин та клітин, м. Київ

Резюме. Неможливість виконання реконструктивно-відновних оперативних втручань, при ураженні дистального артеріального русла зумовлює пошук та розробку методів непрямой ревазуляризації. Перспективним вбачається використання клітинної трансплантації з метою активації процесів репарації та ангиогенезу в ураженій кінцівці. Проведені доклінічні дослідження, із моделюванням ішемії кінцівки на лабораторних тваринах, показали суттєву стимуляцію процесів ангиогенезу після трансплантації прогеніторних стовбурових клітин фетальної печінки.

У подальшому клітинна трансплантація виконана хворим на хронічну ішемію кінцівок. Застосовуючи методи електронної мікроскопії на ультраструктурному рівні ендотеліоцитів капілярів м'язової тканини доведено, що клітинна трансплантація призводить до суттєвої активації процесів ангиогенезу у хворих на хронічну ішемію кінцівок, та є перспективним методом непрямой ревазуляризації.

Ключові слова: хронічна ішемія, непрямая ревазуляризація, електронна мікроскопія.

Вступ. В останні два роки успішно реалізується ідея застосування методу клітинної трансплантації в комплексному лікуванні хворих на хронічну ішемію кінцівок [4, 9]. Використовуючи стовбурові клітини кісткового мозку, вдалося зменшити на 80 % больову реакцію спокою, а за даними ангиографічного дослідження у пацієнтів через півроку після клітинної трансплантації визначали значний розвиток колатеральної артеріальної мережі [6, 8].

Патогенетичні механізми дії клітинної трансплантації полягають у наявності в клітинному субстраті значної кількості біологічно активних

речовин, ростових факторів та цитокінів, які активно впливають на процеси репарації ушкоджених клітин та ангиогенезу [3, 7].

Проте застосування клітин кісткового мозку має суттєві недоліки, а саме: процедура забору кісткового мозку не завжди досить проста, кількість активних стовбурових клітин, що вдається отримати після культивування, варіює у великих межах, враховуючи те, що їх кількість та життєздатність зменшується з віком.

Експресуючи маркери CD 34⁺, CD 38⁻, CD 45Ra^{low}, CD 71^{low}, прогеніторні клітини фетальної печінки зумовлюють більш високі потенції до

стимуляції процесів репарації та ангиогенезу, ніж аутологічні клітини кісткового мозку [2].

Незважаючи на те, що стовбурові клітини фетальної печінки застосовуються в комплексному лікуванні різних захворювань - хвороби Паркінсона, цукрового діабету, ішемічної хвороби серця тощо [1, 5], повідомлення про наукові дослідження, присвячені застосуванню стовбурових клітин у комплексному лікуванні хворих на хронічну критичну ішемію кінцівок, фактично відсутні.

Мета дослідження. Дослідити на ультраструктурному рівні процеси, що відбуваються в ендотеліоцитах капілярів м'язової тканини ішемізованої кінцівки хворих на хронічну ішемію кінцівок після трансплантації прогеніторних стовбурових клітин фетальної печінки.

Матеріал і методи. Прогеніторні клітини фетальної печінки людини 6-8 тижнів гестації з фенотипом CD 34⁺, CD 38⁻, CD 45Ra^{low}, CD 71^{low} (кількість КУО-ГМ 140.0x10³) отримували згідно з договором з біотехнологічної лабораторії ТОВ «Інститут клітинної терапії». Клітинний трансплантат вводили внутрішньом'язово в кінцівку (сегмент гомілка-стопа), у вигляді доріжки вздовж оклюзійних артерій.

Методика застосована в 10 пацієнтів (всі чоловіки) з проявами хронічної ішемії нижніх кінцівок у хворих на облітеруючий ендартеріїт (4), облітеруючий атеросклероз (6), які перебували на лікуванні у відділі мікросудинної та пластичної хірургії Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова та клініці «Інститут клітинної терапії». Середній вік пацієнтів склав 53,5 року. Обстеження пацієнтів до операції включало доплерографію артерій, рентгенконтрастну ангиографію, лазерну флуометрію мікроциркуляторного русла. У всіх осіб констатовано неможливість виконання реконструктивно-відновних оперативних втручань на артеріальному руслі нижньої кінцівки.

Перед трансплантацією та через шість місяців після першої трансплантації отримували біопсійний матеріал м'язів ішемізованої кінцівки для наступного проведення ультраструктурних досліджень.

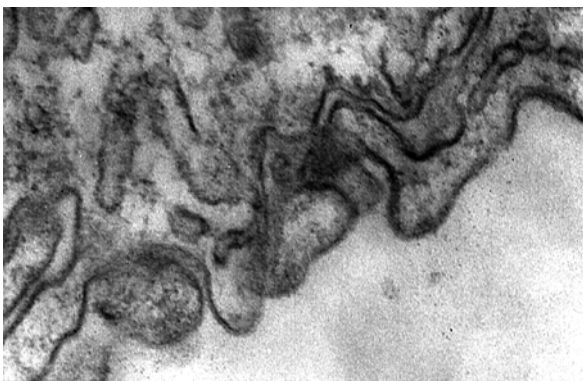


Рис. 1. Мембранні утворення неправильної форми люмінальної поверхні цитоплазми ендотеліальних клітин. x 25000

Для електронно-мікроскопічного дослідження шматочки тканини фіксували в 2,5 % розчині глутаральдегіду на фосфатному буфері (рН – 7,2-7,4) і дофіксували в 1 % розчині оксиду осмію. Матеріал зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації і укладали в аралдит. Морфологічні структури контрастували в процесі зневоднення матеріалу насиченим розчином ураніацетату, а на зрізах - цитратом свинцю. Зрізи товщиною 40-60 нм, що отримані на ультратомі LKB-III, вивчали в електронному мікроскопі ПМ – 125К.

Результати дослідження та їх обговорення. При первинному дослідженні спостерігається помірна гідратація ендотеліоцитів, але частіше такі клітини звичайних розмірів і форми. На люмінальній поверхні плазматичної мембрани визначаються мікрровирости і мембранні структури складної конфігурації (рис. 1).

Перикапілярний простір низької електронної щільності, міжклітинні з'єднання зберігаються. Структура деяких капілярів відрізняється мозаїчністю, що відображає їх поліфункціональні властивості, які характеризуються невираженими ознаками зрілості.

Спостерігається набряк базальної мембрани ендотелію, її потоншення і, в це же час, посилення в деяких клітинах піноцитозної активності. Виявляються деструктивно змінені цитоплазматичні відростки значної довжини, що вдаються до просвіту капіляра. Крім того, трапляється в просвіті капілярів значна кількість структур цитоплазми, які вільно розташовувались у просвіті судини, що свідчить про пошкодження цитоплазматичної мембрани ендотеліальних клітин. Просвіт деяких капілярів цілком заповнений цитоплазматичним детритом десквамованих клітин.

Підвищення проникності базального шару визначається в наявності екстравазатів, що виявляються довкола багатьох капілярів і складаються з білкової частини та еритроцитів. У вогнищах деструкції м'язової тканини ендоплазматичний ретикулум розвинений недостатньо і представлений внутрішньоклітинними заокругленими каналами або цистернами. У клітинах з електронно-щільним матриксом цитоплазми везикули пластинчастого комплексу, мітохондрії і гранулярний

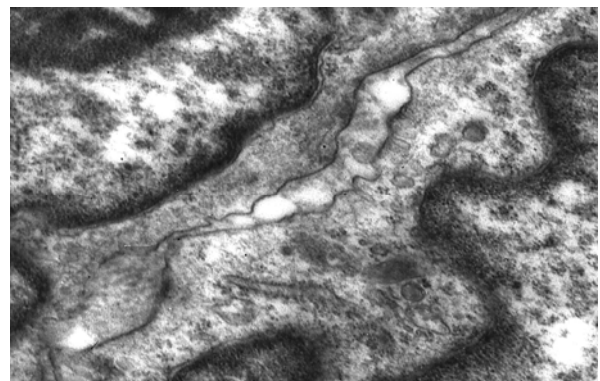


Рис. 2. Дві низькодиференційовані клітини формують первинну міжклітинну щілину (канал). x 23000

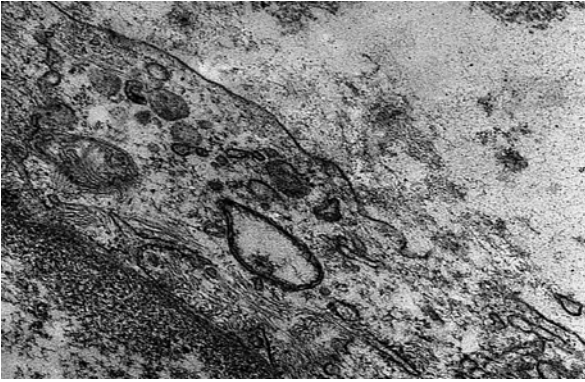


Рис. 3. Цитоплазматичні структури новоутвореної ендотеліальної клітини з наявністю гранул Вейбеля–Палладе, вакуолей, мікрофіламентів, полісом та елементів ендоплазматичної мережі. $\times 25000$

ендоплазматичний ретикулум ледве помітні. Вільна клітинна мембрана слабко інвагує, має гладеньку структуру. У ендотеліальних клітинах переважають зміни, що пов'язані з набряком цитоплазми: набрякання мітохондрій і цистерн гранулярної ендоплазматичної мережі, локальні розширення перинуклеарного простору, зниження піноцитозу, деструкція цитоплазматичних волокон і мікротрубочок.

Набряк ендотеліальних клітин зазвичай супроводжується звуженням просвіту капіляра, зменшенням кількості або навіть зникненням люмінальних цитоплазматичних виростів. Рідко трапляються вакуолі, мієлінові фігури і осміофільні тілця, відсутні ліпідні крапельки і гранули ліпофусцину, зменшена кількість цитоплазматичних волокон, інших клітинних структур. Цистерни ендоплазматичної мережі помірно розширені. У мітохондріях спостерігається деструкція крист, кількість цих структур має тенденцію до зменшення. У деяких ендотеліоцитах має місце зникнення процесів мікропіноцитозу.

Комплекс Гольджі має знижену кількість везикул різного калібру. У значній частині ендотеліальних клітин з ущільненим матриксом спостерігається невелика кількість везикул, тілець мультивезикулярних, вільних рибосом і полісом, потовщених мікрворсинок, мікрофіламентів, мікротрубочок і цистерн. Останні в деяких ділянках цитоплазми перетворюються у вакуолі. Досить часто спостерігаються розриви плазматичної мембрани ендотеліальних клітин. Трапляються пікнотичні ядра з конденсованим хроматином і нечіткими ядерними порами. Зміни в ендотеліоцитах у першу чергу спостерігаються з боку мітохондрій і виявляються в набряканні цих органел і просвітленні їх матриксу, а також виявляються значні варіації форми, розмірів і внутрішнього вмісту. Виявляються мітохондрії з наявністю мієліноподібних структур. Змінюється внутрішня структура мітохондрій, виникає розширення міжкристних проміжків і деструкція крист аж до повного їх зникнення.

Спостерігаються капіляри, що здавлені сполучною тканиною і мають звужений просвіт. У

таких випадках реєструється збільшення кількості колагенових волокон. Трапляються також капіляри, що наповнені еритроцитами з ознаками сладж-феномену.

Таким чином, у хворих на хронічну ішемію кінцівок мають місце значні зміни ендотеліальних клітин капілярів м'язової тканини. Спостерігаються як зменшені, так і набряклі, збільшені в розмірах ендотеліоцити. Зв'язок з базальним шаром порушений, має місце підвищення проникливості капіляра, що призводить до виходу компонентів крові в периваскулярну зону. Про суттєве зниження енергетичних процесів у клітині свідчить порушення структури мітохондрій, які уражуються в ендотеліоцитах найбільше. Поодинокі ендотеліоцитоподібні молоді клітини вказують на процеси ангиогенезу, які мають дуже низьку активність і не забезпечують потреби тканини за умов ішемії.

Через шість місяців після клітинної трансплантації фіксувалося суттєве збільшення просвіту мікросудин, збільшується також кількість оточуючих їх ендотеліоцитів, які мали значну кількість цитоплазматичних виростів та піноцитозних бульбашок. У процесі руху ендотеліальних клітин або їх відособлення формуються міжклітинні просвіти та тяжі.

У подальшому ці клітинні тяжі завдяки процесу каналізації перетворюються у своєрідні клітинні трубочки, з яких формуються зрілі капіляри. У вогнищах активної проліферації мезенхімальних клітин траплялись як темні, так і світлі низькодиференційовані елементи з ознаками стовбурових клітин (рис.2).

Необхідно зауважити, що кількість молодих ендотеліоцитів в електроннограмах до цього терміну (порівняно з минулими) фактично не змінювалась, що свідчило про триваючий процес ангиогенезу.

У кінцевих відділах маргінальні зони сусідніх ендотеліоцитів формують складки, що перекривають одна одну, інвагінації та достатньо великі виступи цитоплазми. Ближче до просвіту мікросудини щільні, сполучнотканинні комплекси були відсутніми, розташовуючись біля базальної частини ендотеліоцитів. Бічні межі клітин звиті, і в розширених ділянках міжклітинного простору спостерігається електроннощільний матеріал. На люмінальній поверхні ендотеліоцитів розташовувалися добре розвинуті відростки.

Початкові сегменти неокapілярів вистелені переважно світлими, а кінцеві відділи – темними та світлими ендотеліальними клітинами, утворюючи різні кількісні комбінації, а зовнішня оболонка представлена адвентиціальними клітинами. Подальша реконструкція судини має як внутрішні, так і позаклітинні механізми. Просвіт капіляра формується з ланцюжків внутрішньоклітинних вакуолей, які мають тенденцію до злиття.

Новоутворені клітини характеризувалися помірною осмофільією, наявністю цитоплазматичних відростків, великих мітохондрій та вакуоляр-

них структур. Клітинна мембрана ендотеліоцитів новоутворених капілярів мала мікрворсинки, інвагінації та збільшені вирости що направлені в просвіт капіляра. Люмінальна поверхня вкрита пластівцевоподібною речовиною та мала нерівний контур.

Молоді ендотеліоцити характеризувалися різним ступенем електроннощільної цитоплазми, в якій містяться полісоми, помірно розвинутий ендоплазматичний ретикулум та мітохондрії з щільним матриксом (рис. 3).

Збільшені ядра молодих ендотеліоцитів містили пухкий хроматин, який конденсувався по периферії і локалізувалися ближче до люмінальної поверхні, та мали ексцентрично розташоване ядрце. Виявлялися чітко виражені пори ядерної оболонки, що поєднували вміст цитоплазми та нуклеоплазми. Ендоплазматичний ретикулум представлений короткими нечисленними трубочками, пластинчастий комплекс мав як дрібні везикули, так і розширені цистерни, що розташовувалися у різних ділянках цитоплазми. Численні бульбашки були пов'язані з цистернами ендоплазматичної мережі, особливо в ділянці пластинчастого комплексу. При цьому фіксували значну кількість піноцитозних бульбашок. Лізосоми траплялися рідко, мали звичайну форму і щільність, а їх мембрани фактично були незмінними.

У більш диференційованих ендотеліоцитах чітко визначалися місця контакту гранулярної та гладенької ендоплазматичної мережі, що представлена короткими трубочками і невеликими скупченнями округлих або подовжених бульбашок.

Частина ендотеліальних клітин мала ознаки дегенерації, що проявлялись у вигляді просвітлення цитоплазматичного матриксу, втратою мітохондріями крист, зайвою вакуолізацією. Найбільш активно деструкції були підтверджені мікрровирости та люмінальні ділянки цитоплазми. Зрідка траплялися мітохондрії з ознаками набряку, що супроводжувалося фрагментацією та дезорганізацією крист. Тільки в поодиноких спостереженнях були наявними вакуолізовані мітохондрії з деструкцією крист.

Таким чином, аналіз електроннограм на прикінцевий термін дослідження свідчив про наявність у м'язовій тканині активно функціонуючої капілярної мережі. Окрім того, кількість молодих ендотеліоцитів в електроннограмах до цього терміну (порівняно з минулими) фактично не змінювалась, що свідчило про триваючий процес ангіогенезу. Молоді ендотеліоцити характеризуються ознаками триваючої диференціації та внутрішньоклітинної енергетичної активності - різний ступінь електроннощільної цитоплазми, в якій містяться полісоми, помірно розвинутий енд-

плазматичний ретикулум і мітохондрії з щільним матриксом, та гранули Вейбеля-Палладе.

Висновки

1. Транспланція прогеніторних стовбурових клітин фетальної печінки людини, хворої на хронічну ішемію кінцівок, призводить до активації процесів ангіогенезу, про що свідчать суттєві зміни ультраструктури ендотеліоцитів капілярів, як основної ланки процесу утворення судин *de novo*.

2. Аналіз біоптатів м'язової тканини через шість місяців після клітинної трансплантації свідчив про триваючий процес утворення молодих ендотеліоцитів, які знаходяться на різних етапах диференціації та формують первинні капіляри.

Перспективи подальших досліджень. Транспланція прогеніторних стовбурових клітин фетальної печінки людини може бути застосована як ефективний метод непрямой ревазуляризації у хворих з «нереконструктабельним» ураженням дистального артеріального русла кінцівок.

Література

1. Treatment with autologous bone marrow mononuclear cells in patients with critical lower limb ischaemia. A pilot study / T. Wester, J.J. Jørgensen, E. Stranden [et al.] // *Scand. J. Surg.* – 2008. – Vol. 97, № 1. – P. 56-62.
2. Lachmann N. Therapeutic angiogenesis for peripheral artery disease: stem cell therapy / N. Lachmann, S. Nikol // *Vasa.* – 2007. – Vol. 36, № 4. – P. 241-251.
3. Matsubara H. Therapeutic angiogenesis for patients with critical limb ischemia using autologous bone marrow cell transplantation / H. Matsubara // *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* – 2003. – № 10. – P. 877-883.
4. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomized controlled trial / E. Tuteishi-Yuyama, H. Matsubara, T. Murohara [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 427-435.
5. Prognostic factors for critical limb ischemia after autologous bone marrow implantation / M. Oda, K. Kato, K. Toba [et al.] // *J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, № 4. – P. 235-242.
6. Kirana S. Wound therapy with autologous bone marrow stem cells in diabetic patients with ischaemia-induced tissue ulcers affecting the lower limbs / S. Kirana, B. Stratmann, D. Lammers // *Int. J. Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 61, № 4. – P. 690-692.
7. Кухарчук А.Л. Стволовые клетки: эксперимент, теория, клиника. Эмбриональные, мезенхимальные, нейральные и гемопоэтические стволовые клетки / А.Л. Кухарчук, В.В. Радченко, В.М. Сирман. – Чернівці: Золоті литаври, 2004. – 505 с.
8. Берсенева А.В. Изучение выживания и дифференцировки аллогенных фетальных клеток, трансплантированных в головной мозг пациентам с болезнью Паркинсона - результаты исследования аутопсийного материала / А.В. Берсенева // *Клет. транспл.* – 2005. – Т. 1, № 2. – С. 34-35.
9. Lee D.D. Cellular therapies for type 1 diabetes / D.D. Lee, E. Grossman, A.S. Chong // *Horm Metab Res.* – 2008. – Vol. 40, № 2. – P. 147-154.

УЛЬТРАСТРУКТУРА ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ КАПИЛЛЯРОВ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ФЕТАЛЬНОЙ ПЕЧЕНИ

Р.В. Салютин, С.С. Паляница, Е.В. Буслович, В.Н. Боголепов

Резюме. Невозможность выполнения реконструктивно-восстановительных оперативных пособий, при поражении дистального артериального русла, обуславливает поиск и разработку методов непрямого реваскуляризации. Перспективным представляется использование клеточной трансплантации с целью активации процессов репарации и ангиогенеза в пораженной конечности. Результаты проведенных доклинических исследований, со смоделированной ишемией конечности на лабораторных животных, свидетельствовали о существенной активации процессов ангиогенеза после трансплантации прогениторных стволовых клеток фетальной печени.

В дальнейшем клеточная трансплантация выполнена пациентам с хронической ишемией конечности. Используя методы электронной микроскопии, на ультраструктурном уровне эндотелиоцитов капилляров мышечной ткани доказано, что клеточная трансплантация способствует существенной активации процессов ангиогенеза у больных хронической ишемией конечности, и является перспективным методом непрямого реваскуляризации.

Ключевые слова: хроническая ишемия, непрямая реваскуляризация, электронная микроскопия.

THE ULTRASTRUCTURE OF CAPILLARIES ENDOTHELIOCYTES IN MUSCULAR TISSUE AFTER PROGENITOR FETAL LIVER CELLS TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH CHRONIC LIMB ISCHEMIA

R.V. Saliutin, S.S. Palianytsia, O.V. Buslovych, V.M. Bogolepov

Abstract. the failure to perform reconstructive-restorative surgical interventions in distal arterial lesions, justifies the necessity to search and develop indirect methods of revascularization. One of the promising methods is the use of cell transplantation to activate the reparation and angiogenesis processes in the affected limb. The results of carried out preclinical studies with modeled ischemia in laboratory animals have shown significant activation of angiogenesis after transplantation of progenitor fetal liver stem cells.

Consequently, the cell transplantation has been performed in patients with chronic limb ischemia. Using the electron microscopy techniques it was proved that at the ultrastructural level of endotheliocytes of capillaries in muscular tissue, cell transplantation contributes to substantial activation of angiogenesis in patients with chronic limb ischemia, and is a promising method of indirect revascularization.

Key words: chronic ischemia, indirect revascularization, electron microscopy.

Coordination Center of organs, tissues and cells transplantation (Kyiv)

Рецензент – д. мед. н. Д.Б. Домбровский

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 122-126

Надійшла до редакції 18.07.2014 року

УДК 616.831-005.4:599.323.4:615.451

А.І. Семененко¹, Б.О. Кондрацький², Ю.Ю. Кобеляцький³**ГЕМОДИНАМІКА ПРИ ШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ДЕЯКИХ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ**¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова²ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»³ДУ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"

Резюме. У дослідях на щурах з модельним гострим порушенням мозкового кровотоку (двобічна 20-хвилинна ішемія внутрішніх сонних артерій з подальшою реперфузією) встановлено, що уведення HAES-LX-5 % та волювену в дозі 2,5 мл/кг 2 рази/день (5,0 мл/кг добу) щодоби через кожні 12 год протягом семи діб супроводжувалося поліпшенням кровообігу по церебральних судинах ($p < 0,05$) порівняно з тваринами,

яких лікували 0,9 % розчином NaCl, а також у деякій мірі гальмуванням розвитку цереброкордального синдрому, що проявилось у стабілізації і відновленні артеріального і центрального венозного тиску.

Ключові слова: ішемія-реперфузія, HAES-LX-5 %, волювен, 0,9 % розчин NaCl.

Вступ. Основними принципами ведення хворих із гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом є відновлення кровотоку в зоні ішемії, підтримка метаболізму мозкової тканини і захист її від структурних уражень [3, 4]. Серед лікувальних заходів, що знижують імовірність розвитку ішемії головного мозку при ГПМК, великий інтерес приділяють впливу на центральну гемодинаміку. Серед останніх важливе місце займає проблема інфузійної терапії. Вибір інфузійної терапії при захворюваннях і ушкодженнях головного мозку є однією з найбільш складних проблем у комплексі консервативного лікування цих хворих [2, 10].

Мета дослідження. Охарактеризувати вплив волювену та HAES-LX-5% (зареєстрований в Україні в 2013 році під назвою Гекотон) у порівнянні з 0,9 % розчином NaCl на стан церебральної гемодинаміки на моделі ГПМК.

Матеріал і методи. Досліди проведено на 35 білих щурах-самцях масою 160-170 г, які перебували у стандартних умовах віварію, з дотриманням етичних норм проведення експериментальних досліджень згідно з "Загальними принципами роботи на тваринах", затвердженими І Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001) та Законом України "Про захист тварин від жорстокого поводження" від 26.02.2006 р. Експериментальну модель ішемії-реперфузії (ІР) створювали шляхом накладення кліпс на обидві внутрішні сонні артерії під пропофоловим наркозом (60 мг/кг) протягом 20 хв [7]. Розчини HAES-LX-5 % та волювен вводили внутрішньовенно в дозі по 2,5 мл/кг 2 рази/день (5,0 мл/кг на добу). Перше уведення проводили через 30 хв після ГПМК і далі щодоби через кожні 12 год упродовж семи діб. Як референс-препарат застосовували 0,9 % розчин NaCl в аналогічній дозі і в тому ж режимі. Тварини групи контрольної патології не отримували жодної терапії (ГПМК без лікування).

Кровообіг головного мозку в щурів вивчали за допомогою ультразвукового флоуметра T-106 (Transonik Systems Inc., США). Під наркозом (пропофол, 60 мг/кг в/в) на загальну сонну

артерію накладали датчик, після стабілізації об'ємної швидкості мозкового кровообігу (ОШМК) визначали її вихідний рівень. Реєстрацію кровообігу проводили в динаміці після реперфузії: перший раз через 30 хв після початку терапії, а далі відповідно на 12 год, 24 год, 4-ту та 7-му добу. Артеріальний тиск (АТ) у стегновій артерії визначали з допомогою датчика Pressure Transducer [5]. Показник ЦВТ вимірювали шляхом приєднання до канюлі катетера системи для в/в інфузії довжиною 5 см, яка заповнювалася 0,9 % розчином NaCl [9]. Показник центрального венозного тиску (ЦВТ) виражали в мм водного стовпа і оцінювали по висоті рівня рідини в системі. Нульовим рівнем служила lig. inguinalis (пупартова зв'язка).

Статистичну значимість міжгрупових відмінностей визначали за критерієм t Стьюдента, внутрішньогрупових – по парних критеріях Вілкоксона. Відмінності показників вважали вірними при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Отримані результати нашого експерименту стосовно церебральної гемодинаміки у щурів з ГПМК (табл. 1) збігаються з даними клінічних спостережень хворих на ішемічний інсульт, яким проводили ревазуляризаційну терапію, що ускладнилась формуванням синдрому невідновленого кровотоку (no-reflow) [6]. При застосуванні волювену та HAES-LX-5% базальне кровопостачання головного мозку щурів вже після одноразової інфузії було значно кращим від тварин групи контрольної патології (відповідно на 81,3 % і 84,4 %, $p < 0,05$). У подальшому, протягом першої доби реперфузії кровообіг у загальній сонній артерії на тлі волювену був меншим від вихідного рівня лише на 17,8 % (12 год) та 14,8 % (24 год), а при застосуванні HAES-LX-5% відповідно на 16,3 % та 12,5 %, що суттєво краще, ніж у групі контрольної патології та в щурів з ГПМК, яким проводили інфузію 0,9% розчином NaCl ($p < 0,05$).

Порівнюючи волювен та HAES-LX-5% з впливом 0,9 % розчину NaCl на тлі ГПМК, з'ясувалось, що вже на 1-шу добу експерименту волю-

вен та HAES-LX-5% достовірно покращували кровообіг у загальній сонній артерії. Так, на тлі застосування волювену ОШМК був кращим порівняно з групою IP+0,9 % NaCl відповідно на 46,1 % (30 хв), 107,5 % (12 год), 74,1 % (24 год). Подібною була динаміка ОШМК на тлі терапії HAES-LX-5% – відповідно кровотік був кращим – на 48,6 % (30 хв), 110,7 % (12 год), 78,4 % (24 год). На 4-ту та 7-му добу експериментальна терапія ГПМК розчинами волювену та HAES-LX-5% супроводжувалася вірогідно меншим порушенням ОШМК відносно щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl відповідно на 38,5 % і 27,7 % для волювену та 40,3 % і 30,4 % для HAES-LX-5% ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що на тлі уведення волювену та HAES-LX-5% спостерігалось поступове зростання показника ОШМК, який наприкінці спостереження практично сягнув вихідного рівня (-8,9 % та -6,7 % відповідно на 7-му добу). Вірогідні відмінності кровопостачання мозку між групами, що отримували волювен та HAES-LX-5%, відсутні.

Як відомо, одним із факторів забезпечення нормального кровопостачання головного мозку у постреперфузійний період є стан центральної гемодинаміки [1, 6, 8]. Ми дослідили вплив роз-

чинів волювену та HAES-LX-5% на показники АТ та ЦВТ, результати наведено в табл. 2-3.

Проведене дослідження показало, що у групі контрольної патології постреканалізаційний період (30 хв) супроводжується не тільки значним зниженням ОШМК, а й суттєвим погіршенням центральної гемодинаміки та мікроциркуляції, на що вказувало вірогідне зменшення рівнів АТ та ЦВТ відносно вихідних рівнів у середньому на 47,4 та 29,3 %. Тобто, 40-хвилинна двобічна ішемія-реперфузія у щурів без фармакологічної корекції супроводжується не тільки розвитком синдрому невідновленого кровотоку (no-reflow), а й за рахунок тяжкої церебральної ішемії та втрати центрального коригувального впливу головного мозку на основні вітальні функції, що призводить до розвитку гострої судинної недостатності. Останнє, у свою чергу, ще більше погіршує перебіг церебральної ішемії [1, 6].

Інфузійна терапія щурів у постреперфузійний період розчинами волювену та HAES-LX-5% не тільки сприяла покращенню церебральної гемодинаміки, а й перешкоджала зниженню рівнів АТ, ЦВТ.

Так, на тлі застосування волювену АТ знизився відносно вихідних показників лише на 9,3 %

Таблиця 1

Динаміка кровообігу в загальній сонній артерії щурів з ішемією-реперфузією (IP) на тлі лікувального уведення 0,9 % р-ну NaCl, волювену та HAES-LX-5 % (M±m, n=7)

Час спостереження	Дослідні групи			
	IP без лікування (контрольна патологія)	IP+0,9% NaCl	IP+ волювен	IP + HAES-LX-5%
Вихідний стан, мл/хв				
–	7,86±0,18	7,83±0,25	7,75±0,14	7,73±0,21
Ішемія 40 хв із подальшою реперфузією				
30 хв	3,20±0,17 ^{&} (-59,3 %)	3,97±0,21 ^{*&} (-49,3 %) [+24,1 %]	5,80±0,28 ^{*#&} (-25,2 %) [+81,3 %] {+46,1 %}	5,90±0,3 ^{*#&} (-23,7 %) [+84,4 %] {+48,6 %}
12 год	2,66±0,09 ^{&} (-66,2 %)	3,07±0,17 ^{*&} (-60,8 %) [+15,4 %]	6,37±0,17 ^{*#&} (-17,8 %) [+139,5 %] {+107,5 %}	6,47±0,22 ^{*#&} (-16,3 %) [+143,2 %] {+110,7 %}
24 год	2,47±0,12 ^{&} (-68,6 %)	3,79±0,15 ^{*&} (-51,6 %) [+53,4 %]	6,60±0,14 ^{*#&} (-14,8 %) [+167,2 %] {+74,1 %}	6,76±0,24 ^{*#&} (-12,5 %) [+173,7 %] {+78,4 %}
4-та доба	3,14±0,08 ^{&} (-60,0 %)	5,01±0,17 ^{*&} (-36,0 %) [+59,5 %]	6,94±0,16 ^{*#&} (-10,4 %) [+121,0 %] {+38,5 %}	7,03±0,19 ^{*#&} (-9,1 %) [+123,9 %] {+40,3 %}
7-ма доба	4,54±0,18 ^{&} (-42,2 %)	5,53±0,14 ^{*&} (-29,4 %) [+21,8 %]	7,06±0,16 ^{*#&} (-8,9 %) [+55,5 %] {+27,7 %}	7,21±0,21 ^{*#&} (-6,7 %) [+58,8 %] {+30,4 %}

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно показника групи контрольної патології у відповідний термін ГПМК; # – $p < 0,05$ відносно показника у групі тварин на тлі терапії 0,9% розчином NaCl у відповідний термін ГПМК; & – $p < 0,05$ відносно вихідного рівня; () – % зміни відповідного показника відносно вихідного рівня; [] – % зміни відносно показника в групі контролю; { } – % зміни відносно показника в групі з 0,9 % розчином NaCl

Таблиця 2

Динаміка артеріального тиску у щурів з ішемією-реперфузією ІР) на тлі лікувального уведення 0,9 % р-ну NaCl, волювену та HAES-LX-5% (M±m, n=7)

Час спостереження	Дослідні групи			
	ІР без лікування (контрольна патологія)	ІР+0,9 % NaCl	ІР+ волювен	ІР + HAES-LX-5%
Вихідний стан, мм рт.ст				
–	111,43±2,56	108,58±3,05	115,00±1,67	112,86±1,61
Ішемія 40 хв із подальшою реперфузією				
30 хв	58,57±2,56 ^{&} (-47,4 %)	64,29±1,84 ^{&} (-40,8 %) [+9,7 %]	104,29±2,18 ^{*#&} (-9,3 %) [+78,1 %] {+62,2 %}	106,43±1,94 ^{*#&} (-5,7 %) [+81,7 %] {+65,5 %}
12 год	56,43±2,82 ^{&} (-49,3 %)	61,43±2,28 ^{&} (-43,4 %) [+8,8 %]	105,71±2,48 ^{*#&} (-8,1 %) [+87,3 %] {+72,1 %}	111,43±0,10 [#] (-1,2 %) [+97,5 %] {+81,4 %}
24 год	55,00±3,55 ^{&} (-50,6 %)	56,43±1,94 ^{&} (-48,0 %) [+2,6 %]	109,29±2,99 [#] (-4,9 %) [+98,7 %] {+93,7 %}	112,14±1,99 [#] (-0,6 %) [+103,9 %] {+98,7 %}
4-та доба	69,29±3,42 ^{&} (-37,8 %)	75,00±1,66 ^{&} (-30,9 %) [+8,2 %]	114,29±1,84 [#] (-0,6 %) [+64,9 %] {+52,4 %}	112,14±1,61 [#] (-0,6 %) [+61,8 %] {+49,5 %}
7-ма доба	77,86±1,99 ^{&} (-30,1 %)	87,86±2,85 ^{*&} (-19,1 %) [+12,8 %]	115,03±1,27 [#] (0 %) [+47,7 %] {+30,9 %}	112,14±1,61 [#] (-0,6 %) [+44,0 %] {+27,6 %}

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно показника групи контрольної патології у відповідний термін ГПМК; # – $p < 0,05$ відносно показника у групі тварин на тлі терапії 0,9 % розчином NaCl у відповідний термін ГПМК; & – $p < 0,05$ відносно показника у групі тварин на тлі терапії розчином волювену у відповідний термін ГПМК; () – % зміни відповідного показника відносно вихідного рівня; [] – % зміни відносно показника в групі контролю; { } – % зміни відносно показника в групі з 0,9 % розчином NaCl

(30 хв спостереження) та 8,1 % (12 год) ($p < 0,05$). У наступні терміни спостереження АТ достовірно не відрізнявся від вихідного показника. На тлі терапії розчином HAES-LX-5% АТ лише на 30 хв був вірогідно нижчим за фоновий рівень (– 5,7 %), у подальшому цей показник не відрізнявся від вихідного стану (табл. 2).

Слід відмітити, що експериментальна терапія ГПМК розчинами волювену та HAES-LX-5 % викликала більш позитивний вплив на АТ, ніж терапія 0,9 % розчином NaCl протягом всіх термінів спостереження. Так, на тлі застосування волювену та HAES-LX-5 % АТ покращувався порівняно з групою тварин, що отримували 0,9 % NaCl відповідно на 62,2 та 65,5 % (30 хв), 72,1 та 81,4 % (12 год), 93,7 та 98,7 % (24 год). У подальшому, незважаючи на тенденцію до деякого покращення рівня АТ на тлі застосування 0,9 % розчину NaCl, терапія волювену та HAES-LX-5 % достовірно переважала групу щурів, що отримували фізіологічний розчин NaCl (на 52,4 та 49,5 % (4-та доба); 30,9 та 27,6 % (7-ма доба) відповідно).

Не менш показовою була динаміка ЦВТ (табл. 3). Встановлено, що уведення розчинів

волювену та HAES-LX-5% достовірно покращувало динаміку ЦВТ порівняно з групою тварин, які отримували 0,9% розчин NaCl, у всі терміни спостереження відповідно на 24,3 та 26,3 % (30 хв), 37,6 та 39,8 % (12 год), 48,4 та 51,5 % (24 год). Слід підкреслити, що рівень ЦВТ на тлі терапевтичного застосування волювену та HAES-LX-5% упродовж усього терміну спостереження достовірно не відрізнявся від вихідних значень. Це може свідчити про відносну нормалізацію авторегуляції мозкового кровообігу на тлі ГПМК, достатній об'єм циркулюючої крові, адекватний венозний відтік крові, незмінену скоротливу здатність правого шлуночка та відсутність перевантаження правих відділів серця при застосуванні препаратів волювену та HAES-LX-5% у дозі по 2,5 мл/кг 2 рази/день (5,0 мл/кг на добу).

Таким чином, інфузійна терапія щурів з моделлю ІР у басейні внутрішніх сонних артерій розчинами волювен та HAES-LX-5% супроводжувалася відновленням кровотоку по церебральних судинах. Отримані дані вказують на реалізацію церебропротекторного ефекту при застосуванні досліджуваних розчинів.

Таблиця 3

Динаміка центрального венозного тиску у щурів з ішемією-реперфузією (ІР) на тлі лікувального введення 0,9% р-ну NaCl, волювену та HAES-LX-5% (M±m, n=7)

Час спостереження	Дослідні групи			
	ІР без лікування (контрольна патологія)	ІР+0,9 % NaCl	ІР+ волювен	ІР + HAES-LX-5%
Вихідний стан, мм.Н ₂ Ост.				
–	72,71±1,58	73,14±1,91	73,00±1,81	72,71±2,46
Ішемія 40 хв із подальшою реперфузією				
30 хв	51,43±2,18 ^{&} (-29,3 %)	58,00±1,88 ^{&*} (-20,7 %) [+12,8 %]	72,14±2,11 ^{*#} (-1,2 %) [+40,3 %] {+24,3 %}	73,29±2,43 ^{*#} (+0,8 %) [+42,5 %] {+26,3 %}
12 год	50,14±2,33 ^{&} (-31,0 %)	53,14±1,28 ^{&} (-27,34 %) [+5,9 %]	73,14±1,96 ^{*#} (+0,2 %) [+45,8 %] {+37,6 %}	74,29±2,57 ^{*#} (+2,2 %) [+48,1 %] {+39,8 %}
24 год	50,43±1,96 ^{&} (-30,6 %)	49,86±1,28 ^{&} (-31,8 %) [-1,1 %]	74,00±1,96 ^{*#} (+1,4 %) [+46,7 %] {+48,4 %}	75,57±2,56 ^{*#} (+3,9 %) [+49,8 %] {+51,5 %}
4-та доба	54,57±1,81 ^{&} (-24,9 %)	57,00±1,11 ^{&} (-22,0 %) [+4,4 %]	73,85±1,91 ^{*#} (+1,2 %) [+35,3 %] {+29,5 %}	75,71±2,68 ^{*#} (+4,1 %) [+38,7 %] {+32,8 %}
7-ма доба	56,57±1,39 ^{&} (-22,2 %)	61,71±1,20 ^{&*} (-15,6 %) [+9,1 %]	72,43±2,01 ^{*#} (-0,8 %) [+28,0 %] {+17,3 %}	75,43±2,83 ^{*#} (+3,7 %) [+33,3 %] {+22,2 %}

Примітка. * – p<0,05 відносно показника групи контрольної патології у відповідний термін ГПМК; # – p<0,05 відносно показника у групі тварин на тлі терапії 0,9 % розчином NaCl у відповідний термін ГПМК; () – % зміни відповідного показника відносно вихідного рівня; [] – % зміни відносно показника в групі контролю; { } – % зміни відносно показника в групі з 0,9 % розчином NaCl

Висновки

1. Терапевтичне введення щурам розчину HAES-LX-5% подібно до волювену в постреперфузійний період моделі церебральної ішемії стимулює мозковий кровотік у басейні сонної артерії, що може бути одним із провідних механізмів їх захисної дії.

2. Експериментальне застосування волювену та HAES-LX-5% в умовах гострого порушення мозкового кровообігу гальмувало розвиток цереб्रोкардіального синдрому, що проявилось у стабілізації та відновленні атеріального тиску та центрального венозного тиску, а також перешкоджало формуванню дихальної недостатності та порушень мікроциркуляції (p<0,05).

Перспективи подальших досліджень. Терапевтичний ефект, який був отриманий в експерименті від інфузійної терапії розчинами HAES-LX-5% та волювену, є підставою для більш поглибленого вивчення їх захисної дії на головний мозок при ГПМК.

Література

1. Дубенко О.Е. Инсульт и кардиальная дисфункция / О. Е. Дубенко, И. А. Ракова // Мед. неотложных состояний. – 2011. – № 1-2 (32-33). – С. 124-133.
2. Карзин А. В. Особенности инфузионной терапии при острых заболеваниях и повреждениях головного моз-

га, сопровождающихся внутричерепными кровоизлияниями: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.37; 14.00.28 / Карзин Алексей Владимирович. – М., 2003. – 129 с.

3. Пасічник Г.П. Гемангіокорекція при гострому порушенні мозкового кровообігу з використанням препарату рефортан плюс / Г.П. Пасічник, Ю.М. Мартинчук, О.М. Яблунівський // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2010. – № 4. – С. 38-41.
4. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (2008). Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и Авторский комитет ESO // Практ. ангиол. – 2008. – № 4. – С. 9-23.
5. Терапевтична ефективність вінборону при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті / Г.І. Степанюк, А.В. Дьякова, Н.І. Волощук [та ін.]. // Ліки. – 2002. – № 5-6. – С. 59-62.
6. Трошин В.Д. Неотложная кардионеврология / В.Д. Трошин, Н.Н. Бровков. – М: Медицинское информационное агенство, 2010. – 672 с.
7. Ходаковский А.А. Особенности формирования постреперфузионного повреждения нейронов – характеристика модели «ишемия-реперфузия». Новые направления и перспективы развития современной церебропротекторной терапии ишемического инсульта / А.А. Ходаковски, Л.И. Маринич, А.В. Багауры // Врач-аспирант. – 2013. – № 3 (58). – С. 69-76.
8. Целуйко В.И. Тромболитическая терапия / В.И. Целуйко, Н.Е. Мишук // Ліки України. – 2010. – № 8 (144). – С. 8-14.

9. Юлиу Шуте. Шок. Терминология и классификации. Шоковая клетка. Патопфизиология и лечение / Юлиу Шуте, Траян Бэндице, Атанасиу Кафрице. – Бухарест, 1981. – 515 с.
10. James D. Geyer. A practical approach. / James D. Geyer, Camilo R. Gomez. Stroke. – Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – 361 p.

ГЕМОДИНАМИКА ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НЕКОТОРЫХ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ

А.И. Семененко¹, Б.А. Кондрацкий², Ю.Ю. Кобеляцкий³

Резюме. В опытах на крысах с модельным острым нарушением мозгового кровотока (двусторонняя 20-минутная ишемия внутренних сонных артерий с последующей реперфузией) установлено, что введение HAES-LX-5% и волювена в дозе 2,5 мл/кг 2 раза/день (5,0 мл/кг сутки) ежедневно через каждые 12 ч в течение семи суток сопровождалось улучшением кровообращения по церебральным сосудам ($p < 0,05$) по сравнению с животными, которых лечили 0,9 % раствором NaCl, а также в некоторой степени торможением развития цереброкardiaльного синдрома, что проявилось в стабилизации и восстановлении артериального и центрального венозного давления.

Ключевые слова: ишемия-реперфузия, HAES-LX-5 %, волювен, 0,9 % раствор NaCl.

HEMODYNAMICS IN ISCHEMIA-REPERFUSION OF RAT'S BRAIN IN APPLYING SOME INFUSION SOLUTIONS

A.I. Semenenko¹, B.A. Kondratskyi², Y.Y. Kobeliatskyi³

Abstract. In experiments on rats with modeled apoplectic attack (bilateral 20-minutes ischemia of the internal carotid arteries with further reperfusion), was established that the administration of HAES-LX-5% and Voluven at a dose of 2,5 ml/kg 2 times a day (5,0 mL/kg per day), every day, every 12 hours during the 7 days was accompanied by improved blood circulation in cerebral vessels ($p < 0,05$) compared with animals treated with 0,9% NaCl solution and also to some extent inhibits the development of cerebrocardiac syndrome which manifested in the stabilization and restoration of arterial and central venous pressure.

Key words: ischemia-reperfusion, HAES-LX-5 %, voluven, 0,9% solution of NaCl.

1 –National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsa)

2 –State Institution "Institute of blood pathology and transfusion medicine of Ukraine" (Lviv)

3 –State Institution "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine" (Dnipropetrovsk)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 127-131

Надійшла до редакції 20.05.2014 року

УДК 612.826.33:612.46:577.152.1

С.Б. Семененко

ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКАДІАННИХ ПЕРЕБУДОВ КИСЛОТНОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА УМОВ ГІПОФУНКЦІЇ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У роботі досліджено особливості циркадіанних перебудов кислотнорегулювальної функції нирок за умов гіпофункції шишкоподібної залози (ШЗ). Встановлено, що гіпофункція ШЗ спричинила порушення

циркадіанної організації кислотнорегулювальної функції нирок порівняно з контрольною групою тварин.

Ключові слова: циркадіанний ритм, нирки, шишкоподібна залоза.

Вступ. Відомо, що всі фізіологічні процеси мають ритмічний характер і проходять із визначеною періодичністю на різних рівнях організації – від молекулярного до організмового і популяційного [3], тому ритми окремих показників і функцій у нормі синхронізовані між собою, що забезпечує високу надійність функціонування організму [2], а також завдяки ритмічним змінам стає можливим існування живих організмів у складному та динамічному середовищі [6]. Дослідження хронобіологічних закономірностей створює теоретичну базу для розробки методів виділення факторів ризику розвитку, ранньої діагностики, прогнозу патології [7]. Від корекції хронобіологічних порушень залежить злагодженість функціонування структур організму, отже, повноцінне відновлення [4]. Зміни функціональної активності епіфіза призводять до перебудови хроноритмів ниркових функцій [1, 5].

Мета дослідження. Дослідити особливості циркадіанних перебудов кислотнорегулювальної функції нирок за умов гіпофункції шишкоподібної залози.

Матеріал і методи. Експерименти проводили на 72 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів масою 0,15-0,18 кг. Тварин утримували в умовах виварію при сталій температурі і вологості повітря на стандартному харчовому раціоні. Контрольну групу склали тварини (n=36), які перебували в умовах звичайного світлового режиму (12.00С:12.00Т) упродовж семи діб. Експериментальну групу склали тварини (n=36), які перебували в умовах постійного освітлення (12.00С:12.00С) упродовж семи діб. На 8-му добу тваринам проводили 5 % водне навантаження підігрітою до кімнатної температури водою і вивчали параметри екскреторної функції нирок в умовах форсованого діурезу.

Експерименти проводили з 4-годинним інтервалом упродовж доби. Вивчали рН сечі, екскрецію іонів водню, титрованих кислот, аміаку, амонійний коефіцієнт.

Дослідження в контрольних та експериментальних тварин у нічний період доби проводили при слабкому (2 лк) червоному освітленні, яке практично не впливає на біосинтез мелатоніну шишкоподібною залозою (ШЗ). Всі етапи експе-

рименту проведені зі збереженням основних вимог Європейської конвенції з гуманного ставлення до тварин. Результати обробляли статистично методом “Косинор-аналізу”, а також параметричними методами варіаційної статистики. Діагностика функціональних особливостей базувалася на основі аналізу змін характеристик мезору (середньодобового рівня), амплітуди, акрофази та форми кривої циркадіанного ритму. Отримані індивідуальні хронограми для кожної тварини групували за принципом ідентичності максимальної акрофази і розраховували методом “Косинор-аналізу” пересічні для кожної групи хронограм мезор, амплітуду і фазову структуру (за інтервалом часу між акро- і батифазою).

Отримані експериментальні дані обробляли на персональних комп'ютерах пакетом програм EXCEL-2003 (Microsoft Corp., США). Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (\bar{x}), її дисперсії і погрішності середньої (S_x). Для виявлення вірогідності відмінностей результатів в експериментальних і контрольних групах тварин визначали коефіцієнт Стюдента (t), після чого вивчали вірогідність відмінностей вибірок (p) і довірчий інтервал середньої за таблицями розподілу Стюдента. Вірогідними вважали значення, для яких $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Десинхроноз кислотнорегулювальної функції нирок проявлявся зниженням екскреції активних іонів водню упродовж періоду спостережень за виключенням 24.00 год (рис.). Мезор рН сечі також вірогідно був зниженим на 86% відносно контрольних показників (табл.), а його архітектоніка характеризувалась антифазною структурою щодо хронограм контрольних тварин.

В умовах пригніченої функції ШЗ середньодобовий рівень екскреції титрованих кислот був вірогідно вищим у 2 рази порівняно з показниками контрольних тварин. Акрофаза відповідала ритму тварин з фізіологічною функцією ШЗ, а батифаза зміщувалася з 24.00 год на 16.00 год (табл.).

Мезор екскреції аміаку вірогідно зростав порівняно з контролем втретє, амплітуда майже не змінювалася (табл.). Структури ритмів були

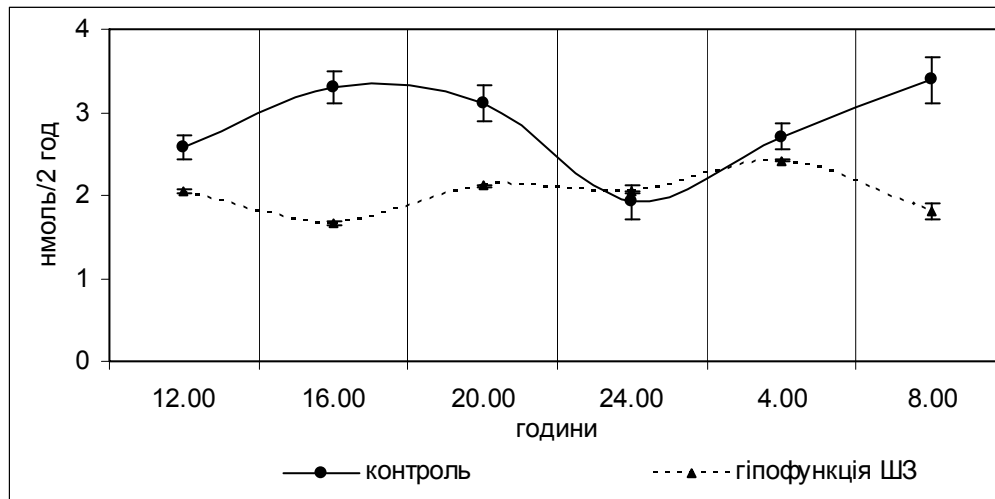


Рис. Хроноритми екскреції іонів водню (нмоль/2 год) у щурів з гіпофункцією шишкоподібної залози

Таблиця

Вплив гіпофункції шишкоподібної залози на мезор і амплітуду ритмів кислотнорегулювальної функції нирок у білих щурів ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	Контрольні тварини (n=36)		Гіпофункція шишкоподібної залози (n=36)	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
рН сечі, од	7,7±0,08	2,5±0,61	6,6±0,11 p<0,001	3,6±0,39
Екскреція іонів водню, нмоль/2 год	2,8±0,25	19,5±1,71	2,1±0,28	13,0±1,63 p<0,01
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл КФ	0,5±0,06	31,3±1,52	0,8±0,06 p<0,001	20,1±1,12 p<0,001
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/2 год	18,6±0,89	27,9±1,11	39,1±3,06 p<0,001	13,1±1,12 p<0,001
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл КФ	3,4±0,06	34,9±1,41	15,7±1,04 p<0,001	25,0±1,95 p<0,001
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год	37,9±1,61	27,1±2,12	105,2±3,21 p<0,001	27,6±1,94
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл КФ	7,1±0,32	33,1±1,82	41,1±1,78 p<0,001	20,5±1,91 p<0,001
Амонійний коефіцієнт, од.	2,1±0,07	13,2±1,02	2,8±0,04 p<0,01	27,7±0,83 p<0,001

Примітка. p – вірогідність різниці між показниками дослідних та контрольних тварин; n – кількість тварин

антифазними щодо хронограм контрольних тварин.

Відмічено вірогідне підвищення базисного рівня та амплітуди ритму на 28 % амонійного коефіцієнта (табл.), зміщення фазової структури ритму відносно показників тварин контрольної групи.

Висновок

Підсумовуючи результати даного дослідження, потрібно відмітити, що на відміну від гіперфункції шишкоподібної залози, пригнічення функції шишкоподібної залози призводить до більш виражених хроноритмічних перебудов кислотнорегулювальної функції нирок. Зокрема, привертає увагу вірогідне зниження середньодобового рівня рН сечі, менш виражене, ніж у тварин із

гіперфункцією шишкоподібної залози, зниження екскреції активних іонів водню, порушення архітекtonіки ритму екскреції титрованих кислот з вірогідним збільшенням мезору порівняно з контрольними тваринами, а також істотне зростання мезору ритму амонійного коефіцієнта та виведення аміаку порівняно з контрольними тваринами.

Перспективи подальших досліджень. Виявлення особливостей циркаданих перебудов кислотнорегулювальної функції нирок за умов гіпофункції шишкоподібної залози є важливим для пізнання механізмів виникнення і розвитку патологічних станів, що надасть можливість покращити ранню діагностику, удосконалити лікування ниркової патології і своєчасно проводити профілактичні заходи.

Література

1. Брюханов В.М. Роль почки в регуляции суточных ритмов организации / В.М. Брюханов, А.О. Зверев // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 3. – С. 17-31.
2. Влияние светового режима и мелатонина на гомеостаз, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самок крыс / И.А. Виноградова, А.В. Букалев, М.А. Забежанский [и др.] // Успехи геронтол. – 2007. – Т. 20, № 4. – С. 40-47.
3. Губина-Вакулик Г.И. Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения пинеальной железы / Г.И. Губина-Вакулик, Л.А. Бондаренко, Н.Н. Сотник // Успехи геронтол. – 2007. – Т. 20, № 1. – С. 92-95.
4. Коррекция нарушений суточного ритма мелатонинобразующей функции эпифиза у старых обезьян и людей пожилого и старческого возраста / О.В. Коркушко, Н.Д. Гончаров, В.Б. Шатило [и др.] // Ж. Акад. мед. наук України. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 275-290.
5. Наточин Ю. В. Водно-солевой гомеостаз – роль рефлексов, гормонов, инкретинов, аутокоидов / Ю.В. Наточин // Физиол. ж. – 2011. – Т. 57, № 5. – С. 13-15.
6. Hoebert M. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia / M. Hoebert, V.D. Heijden, M.T. Smits // J. Pineal Res. – 2009. – Vol. 47, № 1. – P. 1-7.
7. Intravenous administration of melatonin reduces the intracerebral cellular inflammatory response following transient focal cerebral ischemia in rats / M.J. Lee, Y.H. Kusan, H.J. Chem [et al.] // J. Pineal Res. – 2007. – Vol. 42, № 3. – P. 297-298.

ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДИАНЫХ ПЕРЕСТРОЕК КИСЛОТНОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ГИПОФУНКЦИИ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.Б. Семененко

Резюме. В работе рассмотрены особенности циркадианных перестроек кислотнорегулирующей функции почек в условиях гипofункции шишковидной железы (ШЖ). Установлено, что гипofункция ШЖ привела к нарушениям циркадианной организации кислотнорегулирующей функции почек в сравнении с контрольной группой животных.

Ключевые слова: циркадианный ритм, почки, шишковидная железа.

SPECIFIC FEATURES OF CHRONORHYTHMOLOGIC CHANGES OF THE ACID-REGULATING FUNCTION OF THE KIDNEYS UNDER THE HYPOFUNCTION OF THE PINEAL GLAND

S.B. Semenenko

Abstract. The paper investigates the specific features of chronorhythmologic changes of the acid-regulating function of the kidneys under the hypofunction of the pineal gland (PG). It has been established that the hypofunction of epiphysis caused disturbances of the phasic structure of the acid-regulating function in relation to chronograms of the intact group of rats.

Key words: circadian rhythm, kidneys, pineal gland.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 132-134

Надійшла до редакції 07.10.2014 року

УДК 616.831-001.34-036.18-036.11/.112-07:616.152.72-07.

М.Г. Семчишин¹, Б.В. Задорожна²**ВМІСТ ЗАЛІЗА В СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ ІЗ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ ЛЕГКОГО І СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНІВ ТЯЖКОСТІ В ГОСТРОМУ І ПРОМІЖНОМУ ПЕРІОДАХ**Державний заклад клінічна лікарня «Державно-територіальне-галузево об'єднання» Львівської залізниці¹,
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького²

Резюме. Наведені результати дослідження вмісту заліза в сироватці крові у 283 хворих з черепно-мозковою травмою (ЧМТ) легкого та середнього ступенів тяжкості в гострому і проміжному періодах. Вияв-

лено залежність між дефіцитом заліза і розвитком основних клінічних симптомів ЧМТ.

Ключові слова: залізо, черепно-мозкова травма, гострий і проміжний період.

Вступ. Входження людства в еру високих технологій виступило гарантом можливості вивчення процесів життєдіяльності організму та його корекції при виникаючих патологіях на молекулярно – клітинному рівні. Не викликає сумніву важлива роль мікроелементів у різних функціях організму і кожній клітині зокрема. Дисбаланс мікроелементів в організмі людини та його корекція зіставляється зі значенням генетичних факторів у формуванні здоров'я. Повноцінний вміст мікроелементів складає один із важливих компонентів нормального функціонування організму в цілому і нервової системи осіб [1, 3, 5].

Залізо (Fe) необхідне для транспорту кисню, синтезу ДНК, росту та розвитку клітин (у тому числі і нервів) та окисно-відновних реакцій. Недостатність заліза в організмі сприяє підвищеному накопиченню токсичних металів у нервовій системі, таких, як марганцю, міді, алюмінію, кобальту, кадмію, які проникають через гематоенцефалітичний бар'єр, руйнують клітинні мембрани, викликають інтоксикацію та призводять до порушення нервово-психічних функцій [2, 4, 6].

Тому, за умов патології, у тому числі й при ЧМТ, перспективним патогенетичним напрямком може стати вивчення особливостей мінерального гомеостазу, зокрема, вивчення обміну заліза.

Мета дослідження. Вивчити рівень заліза в сироватці крові хворих з легкою і середньої тяжкості ЧМТ у гострому та проміжному періодах.

Матеріал і методи. Ми обстежили три групи пацієнтів із ЧМТ (струс головного мозку (СГМ) – 143 особи, забій головного мозку легкого ступеня (ЗГМЛС) – 119 осіб, забій головного мозку середнього ступеня (ЗГМСС) – 21 особа) і групу порівняння з 20 практично здорових осіб. Серед обстежених – 191 чоловік і 92 жінки віком від 20 до 55 років. Кров для аналізу забирали на теще на 1-2, 3-5, 7-10, 14-21-шу добу, через один і три місяці після травми. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб віком 18-50 років. При статистичному опрацюванні вираховували середню арифметичну величину (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню похибку (m), вірогідність різниць результатів дослідження (p), критерій Стьюдента (t).

Результати дослідження та їх обговорення. Дані про вміст заліза в крові хворих із ЧМТ і здорових осіб наведені в таблиці.

Як свідчать дані таблиці, у всіх групах хворих із ЧМТ на 1-2, 3-5, 7-10-ту добу рівень заліза істотно ($p < 0,05$) нижчий від показника контролю, на 14-21-шу добу і через місяць після травми у хворих із ЗГМЛС і ЗГМСС він зростає, але залишається достовірно ($p < 0,05$) нижчим від групи порівняння, натомість у хворих зі СГМ він досягає показника контролю ($p > 0,05$). Через три місяці після травми вміст заліза стабілізувався ($p > 0,05$) у всіх трьох групах пацієнтів і максимально наблизився до показника контролю.

Найнижчими показники відмічались у хворих із ЗГМСС на 1-2, 3-5, 7-10-ту добу, більш високими вони були на 1-2, 3-5, 7-10-ту добу в осіб із ЗГМЛС, а найвищі показники характерні були для хворих із СГМ також на 1-2, 3-5, 7-10-ту добу. На 3-5-ту добу вміст заліза в сироватці крові хворих істотно знизився в усіх досліджуваних групах і був достовірно ($p < 0,05$) низьким як порівняно з контролем, так і порівняно з показниками 1-2-ї доби ($p < 0,05$).

На 7-10-ту добу рівень заліза зріс у всіх трьох групах хворих із ЧМТ і був вірогідно вищим від показників 1-2 і 3-5-ї доби ($p < 0,05$).

На 14-21-шу добу рівень заліза надалі зростав і в хворих зі СГМ наблизився до показника контролю ($p > 0,05$) і був достовірно вищий ($p < 0,05$) від рівня 1-2, 3-5, 7-10-ї доби, а у хворих із ЗГМЛС та ЗГМСС залишався істотно низьким ($p < 0,05$) по відношенню показника контролю та вірогідно зріс ($p < 0,05$) щодо показників 1-2, 3-5, 7-10-ї доби.

Через місяць після травми у хворих із СГМ вміст заліза достовірно збільшився ($p < 0,05$) порівняно з показниками 1-2, 3-5, 7-10-ї доби і достовірно зріс ($p > 0,05$) щодо показника 14-21-ї доби та групи контролю, а у хворих із ЗГМЛС та ЗГМСС концентрація заліза істотно зросла ($p < 0,05$) порівняно з даними 1-2, 3-5, 7-10, 14-21-ї доби, проте залишалась істотно зниженою ($p < 0,05$) щодо показника контролю.

Через три місяці вміст заліза стабілізувався ($p > 0,05$) і наблизився до рівня контрольної групи

Таблиця

Концентрація заліза (мкмоль/л) у хворих із черепно-мозковою травмою легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому та проміжному періодах і в здорових осіб

Групи хворих	Залізо, мкмоль/л					
	1-2-га доба	3-5-та доба	7-10-та доба	14-21-ша доба	через 1 місяць	через 3 місяці
СГМ	14,147± 0,057 p<0,05*	12,239± 0,057 p<0,05*	17,761± 0,037 p<0,05*	19,818± 0,024 p>0,05	19,836± 0,0299 p>0,05	19,712± 0,026 p>0,05
ЗГМЛС	13,610± 0,036 p<0,05* p ¹ <0,05*	11,917± 0,033 p<0,05* p ¹ <0,05*	14,869± 0,037 p<0,05* p ¹ <0,05*	17,782± 0,042 p<0,05* p ¹ <0,05*	18,738± 0,029 p<0,05* p ¹ <0,05*	19,853± 0,032 p>0,05 p ¹ <0,05*
ЗГМСС	11,563± 0,051 p<0,05* p ² <0,05* p ³ <0,05*	10,684± 0,071 p<0,05* p ² <0,05* p ³ <0,05*	13,699± 0,0295 p<0,05* p ² <0,05* p ³ <0,05*	16,824± 0,049 p<0,05* p ² <0,05* p ³ <0,05*	18,720± 0,0297 p<0,05* p ² <0,05* p ³ >0,05	19,254± 0,029 p>0,05 p ² <0,05* p ³ <0,05*
Контрольна група	19,793±0,418					

Примітка. *p<0,05 вірогідно по відношенню рівня контролю; *p¹<0,05 вірогідно у хворих із СГМ та ЗГМЛС; *p²<0,05 вірогідно у хворих із СГМ та ЗГМСС; *p³<0,05 вірогідно у хворих із ЗГМЛС та ЗГМСС

та достовірно був високим (p<0,05) порівняно з вмістом 1-2, 3-5, 7-10, 14-21-ї доби, через місяць після травми у всіх трьох обстежених групах хворих.

Аналіз даних концентрації заліза в сироватці крові хворих із ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості між досліджуваними групами подово відображений у таблиці. Ми виявили достовірні різниці показників вмісту заліза на 1-2, 3-5, 7-10, 14-21-шу добу, через один та три місяці в осіб із СГМ і ЗГМЛС (p¹<0,05*). Вірогідними різниці вмісту заліза в сироватці крові виявились також в осіб із СГМ та ЗГМСС на 1-2, 3-5, 7-10, 14-21-шу добу, через один та три місяці (p²<0,05*). Однак в осіб із ЗГМЛС та ЗГМСС дані рівня заліза в сироватці крові через місяць після травми були недостовірними (p>0,05), а на 1-2, 3-5, 7-10, 14-21-шу добу і через три місяці після травми ми виявили достовірні різниці (p³<0,05*) показників вмісту заліза.

Висновки

1. Дефіцит заліза в організмі призводить до енергетичної кризи, а це підсилює денну втоми та сонливість, характерні для травми головного мозку.

2. Недостатність заліза сприяє підвищеному накопиченню токсичних металів у нейронах, а це викликає зниження концентрації уваги та послаблення інтелекту при черепно-мозковій травмі різного ступеня тяжкості.

3. Знижений вміст заліза в сироватці крові хворих із черепно-мозковою травмою сприяє тому, що токсичні мікроелементи проникають через гематоенцефалітичний бар'єр, руйнують

клітинні мембрани і викликають явища інтоксикації, що проявляється нудотою і блюванням.

Перспективи подальших досліджень. Ми сподіваємося, що виявлені нами зміни концентрації заліза в сироватці крові хворих із ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому та проміжному періодах можуть мати певне діагностично-прогностичне значення, допоможуть клініцистам у підборі патогенетичної терапії, а також можуть слугувати показником компенсації порушених функцій ЦНС у експертних питаннях.

Література

- Алферов В.В. Характеристика отдельных металлов и их влияние на организм человека / В.В. Алферов, А.В. Мещерякова // В кн. Металлы при остеоартрозе / Под ред. О.В.Синяченко. – Донецк: Норд-Пресс, 2008. – С. 28-110.
- Кудрин А.В. О.А. Микроэлементы в неврологии / А.В. Кудрин, О.А. Громова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 304 с.
- Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / [Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С.]. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
- Мультиэлементный анализ волос: новые возможности диагностики / [Е. Кириленко, А. Кириленко, С. Лесник, С. Фус] // Ліки України. – 2001. – № 12. – С. 28-29.
- Skalny A.V. Bioelements and Bioelementology in Pharmacology and Nutrition: Fundamental and Practical Aspects / A.V. Skalny // Pharmacology and nutritional intervention in the treatment of disease. – 2011. – Vol. 25. – P. 3-10.
- Skalny A.V. Development of the concept of bioelements and the prospects of bioelementology / A.V. Skalny // Trace Elements in Medicine. – 2009. – Vol. 10. – P. 1-6.

СОДЕРЖАНИЕ ЖЕЛЕЗА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ В ОСТРОМ И ПРОМЕЖУТОЧНОМ ПЕРИОДАХ

М.Г. Семчишин, Б.В. Задорожная

Резюме. Изложены результаты исследований содержания железа в сыворотке крови у 283 пациентов с черепно-мозговой травмой легкой и средней степени тяжести в остром и промежуточном периодах. Очевидна зависимость между дефицитом железа и развитием основных клинических симптомов черепно-мозговой травмы.

Ключевые слова: железо, черепно-мозговая травма, острый и промежуточный период.

IRON CONCENTRATION IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH MILD AND MODERATE CRANIOCEREBRAL TRAUMA IN ACUTE AND INTERMEDIATE PERIODS

M.G. Semchyshyn¹, B.V. Zadorozhna²

Objective. Clinical features and dynamics of changing the iron concentration in the serum of blood of patients with a traumatic brain injury have been studied.

Methods. Complex clinical and para-clinical examination of 283 patients with mild and moderate traumatic brain injury in acute and intermediate periods, 20 almost healthy volunteers (control group).

Results. The concentration of iron tends to decrease in the serum of blood in patients with mild and moderate brain injury in acute and intermediate periods.

Area of results application. Neurology.

Conclusion. The connection between iron deficit and the development of basic clinical symptoms of craniocerebral trauma is obvious.

Key words: iron, brain injury, acute and intermediate period.

State institution the Clinical Hospital «State territorial sectoral association» of Lviv Railway¹,
Danylo Halytsky National Medical University (Lviv)²

Рецензент – д. мед. н. І.І. Кричун

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 135-137

Надійшла до редакції 19.08.2014 року

© М.Г. Семчишин, Б.В. Задорожна, 2014

УДК 611.65/.66+611.351]-053.15

О.М. Слободян, Д.В. Проняев, О.Я. Вітенюк

СИНТОПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНІХ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ І ПРЯМОЇ КИШКИ В ДРУГОМУ ТРИМЕСТРІ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Дослідження присвячене актуальному питанню сучасної медицини – закономірностям перинатального морфогенезу та встановленню анатомічних стандартів перинатального періоду. Класичними методами анатомічного дослідження вивчено особливості будови та корелятивних взаємовідношень внутрішніх жіночих статевих органів та прямої кишки на 17 препа-ратах плодів 4-6 місяців розвитку. У плодів людини пряма кишка своєю передньою поверхнею стикається із сечовим міхуром, сечовою протокою, кишковою повер-

хнею матки та задньою поверхнею піхви. У більшості випадків матка на початку плодового періоду займає вертикальне положення. Нахил матки в сторони визначається довжиною круглих зв'язок матки. Характерним для ранніх плодів є висхідне положення яєчників та маткових труб та їх розташування обабіч прямої та сигмоподібної ободової кишок.

Ключові слова: внутрішні жіночі статеві органи, анатомія, плід, людина.

Вступ. Частота природжених вад розвитку (ПВР) у різних країнах коливається в межах 22,7-50 %. Перинатальна смертність при ПВР висока (23-25 %), а мертвонароджуваність становить 11-13 %, тому основним завданням перинатології на сучасному етапі є обґрунтування ефективних

методів профілактики і ранньої допологової діагностики природженої патології [2, 3, 5].

Відомості літератури щодо топографо-анатомічних особливостей прямої кишки в перинатальному періоді онтогенезу фрагментарні, нечисельні та суперечливі [1, 7, 9]. Здебільшого

© О.М. Слободян, Д.В. Проняев, О.Я. Вітенюк, 2014

вони присвячені або дослідженню анатомії прямої кишки певної вікової групи, або ембріональним перетворенням на ранніх стадіях розвитку [8, 9]. У літературі відсутня спільна думка стосовно топографо-анатомічних взаємовідношень прямої кишки із суміжними органами та структурами таза. Відсутність комплексних робіт щодо визначення динаміки змін органометричних параметрів прямої кишки в перинатальному періоді розвитку підкреслює пріоритетність даного дослідження [6].

На сьогодні практично кожна вагітність супроводжується ризиком природженої патології. ПВР сечостатевої системи посідають третє місце в структурі загальної природженої патології. 54 % випадків малокової смертності є наслідками ускладнень ПВР. З огляду на вищенаведене, особливого значення набувають заходи первинної профілактики, і саме дослідження в галузі перинатальної анатомії мають стати основою ранньої діагностики відхилень нормального морфогенезу та напрацювати морфологічні критерії нормального та патологічного розвитку [12].

У літературі висвітлюються розрізнені дані про перинатальний морфогенез і ангіоархітектоніку внутрішніх жіночих статевих органів та їх індивідуальну анатомічну мінливість.

У більшості наукових досліджень відсутній комплексний підхід до вивчення проблеми перинатального морфогенезу і становлення синтопії внутрішніх жіночих статевих органів. Дослідження, як правило, виконувалися фрагментарно і на незначній кількості об'єктів, без урахування корелятивних взаємовідношень внутрішніх жіночих статевих органів із суміжними органами в різні терміни перинатального періоду онтогенезу людини [4, 11].

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 17 препаратів трупів плодів (від 4 до 6 місяців) (зокрема, на п'яти ізольованих органокомплексах) без зовнішніх ознак анатомічних відхилень або аномалій та без явних макроскопічних відхилень від нормальної будови травної і жіночої статевої систем. Матеріал одержували з Чернівецьких міських гінекологічних клінік упродовж 1999-2006 років. У роботі також використані препарати трупів плодів людини з колекції кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету. Окремі препарати плодів вивчали в Чернівецькому обласному патолого-анатомічному бюро згідно з договором про наукову співпрацю.

Поділ матеріалу на вікові групи проводили відповідно до класифікації періодів онтогенезу людини, ухвалені VII Всесоюзною конференцією з проблем вікової морфології, фізіології та біохімії (Москва, 1965), періодизації внутрішньо-утробного розвитку за Г.А. Шмідтом (1968) та з урахуванням "Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості", затвердженої наказом МОЗ України № 179 від 29.03.2006 р.

Дослідження проведені згідно з методичними рекомендаціями "Дотримання етичних та законодавчих норм і вимог при виконанні наукових морфологічних досліджень". За висновком комісії з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 8 від 16 травня 2013 року), робота виконана з дотриманням основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень за участю людини (1964-2000) та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

У процесі виконання дослідження поєднані сучасні адекватні анатомічні та морфостатистичні методи з оцінкою вірогідності одержаних результатів, які включають такий алгоритм анатомічного дослідження прямої кишки: 1) метод мікромакропрепарування – для визначення типової і варіантної анатомії прямої кишки, її топографо-анатомічних взаємовідношень із суміжними органами і структурами; 2) метод виготовлення топографо-анатомічних зрізів – для визначення синтопії прямої кишки; 3) метод ін'єкції кровоносних судин – для вивчення особливостей кровопостачання прямої кишки; 4) метод рентгенографічного дослідження – для визначення скелетотопії, рентгенанатомії прямої кишки; 5) метод морфометрії – для з'ясування динаміки змін органометричних параметрів прямої кишки та суміжних структур з наступною статистичною обробкою даних.

Результати дослідження та їх обговорення. Пряма кишка в 15 випадках (88 %) із 17 розміщена по серединній лінії, проекція надампулярної її частини визначається в лобковій ділянці передньої стінки живота. У двох спостереженнях (плоди 180,0 та 235,0 мм тім'яно-п'яткової довжини (ТПД)) пряма кишка проєктується дещо правіше від серединної лінії. Верхній відділ надампулярної частини в 9 спостереженнях (53 %) із 17 зміщений дещо вліво від серединної лінії у фронтальній площині (рис. 1), тільки в одному випадку (плід 225,0 мм ТПД) – зміщений вправо.

У всіх випадках до передньої стінки прямої кишки тісно прилягає задня поверхня матки. У 10 випадках вісь матки розміщена вертикально, у двох – матка нахилена вліво, і в 5 – вправо. На нашу думку, нахил матки в певний бік зумовлений довжиною відповідної круглої зв'язки матки.

Очеревина, вкриваючи бічні поверхні тазової порожнини, переходить на органи таза, формуючи зв'язки та заглибини. Починаючи з 5-го місяця, чітко виявляються зв'язки тазової порожнини. Обабіч надампулярної частини та верхнього відділу ампули прямої кишки простягається прямокишково-маткова зв'язка. Очеревина в тазовій порожнині формує заглибини між маткою і прямою кишкою – прямокишково-маткову заглибину, між сечовим міхуром і маткою – міхурово-маткову. Прямокишково-маткова заглибина глибша порівняно з міхурово-матковою і досягає нижнього відділу ампули прямої кишки, місця при-

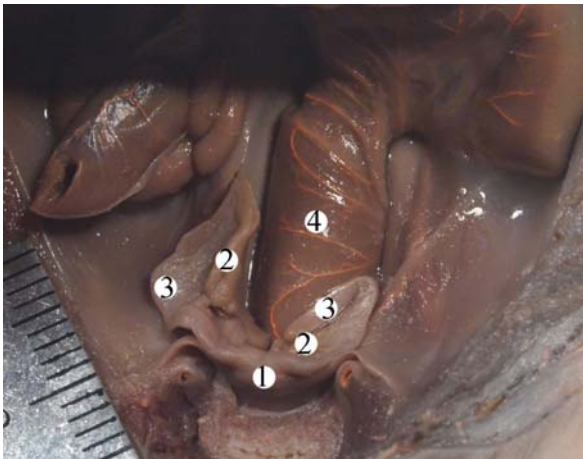


Рис. 1. Органи таза плода жіночої статі 300,0 мм ТПД. Макропрепарат:

1 – матка; 2 – яєчники; 3 – маткові труби; 4 – пряма кишка

кріплення тазової фасції до кишкової стінки. Бічні зв'язки прямої кишки маловиражені, прозорі. Тазова фасція кріпиться на рівні дна міхурово-маткової заглибини.

Справа до передньобічної поверхні надампулярної частини прямої кишки в більшості спостережень (10 із 17) примикає правий яєчник, у решти випадків правий яєчник розміщується на її правобічній поверхні. Лівий яєчник у 14 (82 %) спостереженнях примикає до лівої бічної поверхні надампулярної частини прямої кишки, тільки у трьох випадках – він розміщений на передньобічній поверхні. Причому яєчники займають як висхідне, так і низхідне положення. Висхідне положення, при якому яєчники прилягають до бічних стінок прямої та сигмоподібної ободової кишок, трапляється в переважній більшості ранніх плодів (рис. 2). Низхідне положення, при якому яєчники занурені в прямокишково-маткову заглибину, у більшості випадків трапляється наприкінці перинатального періоду.

Маткові труби охоплюють надампулярну частину кишки по передньобічних її поверхнях. У ранніх плодів визначити межу між надампулярною частиною і ампулою прямої кишки не вдається (відсутність бічних вигинів). До передньої поверхні ампули прямої кишки примикає кишкова поверхня матки та задня стінка піхви. Упродовж перинатального періоду маткові труби хоча і незначно збільшують свою довжину, проте значно змінюють свою топографію. Якщо на початку плодового періоду вони мають висхідне спрямування та звивисту форму, то в пізніх плодів їх форма вирівнюється, а вісь набуває горизонтального напрямку. До задньої поверхні надампулярної частини та ампули прямої кишки примикає крижова кістка, між ними є незначний шар клітковини.

Перспективи наукового пошуку. Перспективними вважаємо дослідження, присвячені топографо-анатомічним особливостям наприкінці перинатального періоду з використанням гістоло-

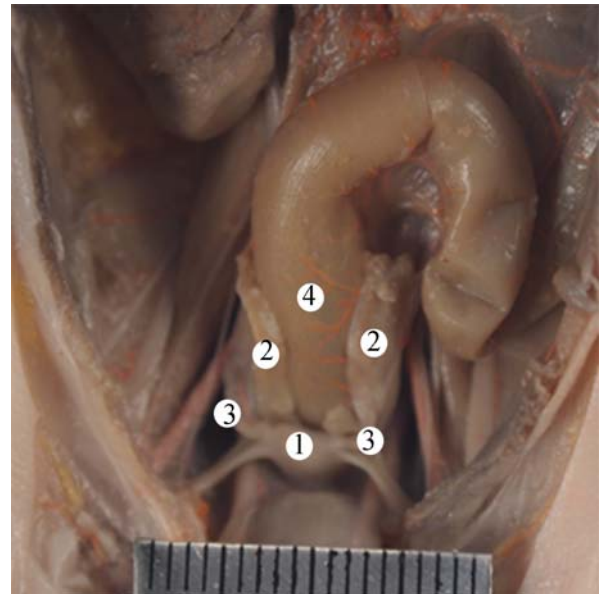


Рис. 2. Органи таза плода жіночої статі 185,0 мм ТПД. Макропрепарат:

1 – матка; 2 – яєчники; 3 – маткові труби; 4 – пряма кишка

гічних, ультрасонографічних та рентгенографічних методів дослідження.

Висновки

1. У 4-6-місячних плодів жіночої статі пряма кишка своєю передньою поверхнею стикається із сечовим міхуром, сечовою протокою, кишковою поверхнею матки, задньою поверхнею піхви. Обабіч прямої кишки розміщені пупкові артерії, сечоводи, яєчники та маткові труби.

2. У більшості випадків матка на початку плодового періоду займає вертикальне положення. Нахил матки в сторони визначається довжиною круглих зв'язок матки.

Література

1. Ахтемійчук Ю.Т. Нариси ембріотопографії / Ахтемійчук Ю.Т. – Чернівці: Видавничий дім «Букрек», 2008. – 200 с.
2. Ахтемійчук Ю.Т. Перинатальна анатомія як напрям наукових досліджень / Ю.Т. Ахтемійчук / Анатомо-хірургічні аспекти дитячої гастроентерології: матеріали 2-го наукового симпозиуму. – Чернівці, 2010. – С. 5-7.
3. Володин Н.Н. Новые технологии в решении проблем перинатальной медицины / Н.Н. Володин // Педиатрия. – 2004. – № 3. – С. 56-59.
4. Гораш Е.В. Вариантная анатомия сигмоидальной кишки во втором триместре внутриутробного развития / Е.В. Гораш: матер. докл. X конгр. Междунар. асоц. морфологов (Ярославль, 29-30 сентября 2010 г.) // Морфология. – 2010. – Т. 137, № 4. – С. 58.
5. Григор'єва О.В. Профілактика і діагностика уроджених вад розвитку плода / О.В. Григор'єва, А.М. Рибалка, В.О. Заболотнов // Вісн. наук. досліджень. – 2005. – № 4. – С. 27-29.3.
6. Давиденко І.С. Структура природжених вад у Чернівецькій області в 1980-2000 рр. (за даними обласного дитячого патолого-анатомічного бюро) / І.С. Давиденко, Ю.І. Коваль, М.О. Соломатіна // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 21-24.

7. Лященко О.И. Структурная асимметрия яичников и матки / О.И. Лященко, Е.Ю. Бессалова // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2007. – Т.6, № 1. – С. 72-74.
8. Моніторинг уроджених вад розвитку в дітей Чернівецької області / Т.В. Сорокман, А.М. Вдовичен, І.В. Ластівка [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 117-122.
9. Нариси перинатальної анатомії / [Ю.Т.Ахтемійчук, О.М.Слободян, Т.В.Хмара та ін.]; за ред. Ю.Т. Ахтемійчука. – Чернівці: БДМУ, 2011. – 300 с.
10. Сорокман Т.В. Уроджені вади сечостатевої системи в дітей Чернівецької області / Т.В. Сорокман, О.І. Максіян, Г.Б. Боднар, М.О. Соломатіна // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 19-21.
11. Bennett. Correlative Anatomy of the Anus and Rectum / Bennett, Kruskal // Seminars in ultrasound, CT, and MR. – 2008. – Vol. 29. – P. 400-408.
12. Papiernik E. Variations in the organization of obstetric and neonatal intensive care in Europe / E. Papiernik, G.C.A. Moessinger // Prenat. & Neonat. Med. Y. – 1999. – Vol. 4, № 1. – P. 73-87.

СИНОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНУТРЕННИХ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ И ПРЯМОЙ КИШКИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

А.Н. Слободян, Д.В. Проняев, О.Я. Вітенюк

Резюме. Исследование посвящено актуальному вопросу современной медицины – закономерностям перинатального морфогенеза и установлению анатомических стандартов перинатального периода. Классическими методами анатомического исследования изучены особенности строения и коррелятивных взаимоотношений внутренних женских половых органов и прямой кишки на 17 препаратах плодов 4-6 месяцев развития. У плодов человека прямая кишка своей передней поверхностью соприкасается с мочевым пузырем, мочевым протоком, кишечной поверхностью матки и задней поверхностью влагалища. В большинстве случаев матка в начале плодного периода занимает вертикальное положение. Наклон матки в стороны определяется длиной круглых связок матки. Характерным для ранних плодов является восходящее положение яичников и маточных труб и их расположение вдоль прямой и сигмовидной ободочной кишок.

Ключевые слова: внутренние женские половые органы, прямая кишка, анатомия, плод, человек.

SYNOPSIS PECULIARITIES OF INTERNAL FEMALE GENITAL ORGANS AND THE RECTUM IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

O.M. Slobodian, D.V. Proniaiev, O.Y. Vitenok

Abstract. The research is devoted to topical issues of modern medicine – the laws of perinatal morphogenesis and the establishment of anatomical standards of the perinatal period. By means of classical methods of anatomical study the structural features and correlative interrelations of internal female genital organs and the rectum on 17 specimens of fetuses aged 4-6 months. It has been found that the rectum touches with its front surface the bladder, the urinary ducts, intestinal surface of the uterus, the rear surface of the vagina. In most cases at the beginning the fetal period the uterus is in a vertical position. The slope of the uterus to the sides may be determined by the length of the round ligaments of the uterus. Previabile fetuses are characterized by the rising position of the ovaries and fallopian tubes and their location along the straight and sigmoid colon.

Key words: internal female genital organs, rectum, anatomy, fetus, human.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В. Хмара

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 137-140

Надійшла до редакції 16.09.2014 року

УДК 616.12-008.331.1-092-08:616-056.52]:612.397.4

А.А. Соколенко, Л.П. Сидорчук, М.О. Соколенко

ЗМІНИ СЕКРЕТОРНОЇ АКТИВНОСТІ АДИПОЦИТІВ ТА ВМІСТУ ЛІПІДІВ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ І ОЖИРІННЯ. РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Досліджено динаміку лептину, адипонектину та ліпідів у 110 хворих на есенційну артеріальну гіпертензію і абдомінальне ожиріння під впливом комплексного лікування залежно від поліморфізму генів ядерного рецептора $g2$ активатора проліферації пероксисом (PPAR- $g2$, Pro12Ala) та ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE, I/D).

Встановлена залежність ефективності лікування від генотипів аналізованих генів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, адипокіни, ліпіди, гени ACE (I/D), (PPAR- $g2$, Pro12Ala), лікування.

Вступ. За даними прогнозів експертів ВООЗ, до 2025 року половина населення планети страждатиме на аліментарне ожиріння. Вже сьогодні 2/3 мешканців американського континенту "розплачуються" за свій спосіб життя абдомінальним ожирінням (АО). У країнах Західної Європи таких налічується до 30 % дорослих, у Східній Європі – до 38-42 % [9]. Необхідно зауважити, що жирова тканина володіє вираженою ендокринною активністю, а адипокіни та цитокіни, які вона продукує, долучені до всіх процесів формування компонентів метаболічного синдрому (МС), інсулінорезистентності (ІР), хронічної системної запальної відповіді, ліпопероксидації, оксидативного стресу, активації процесів зсідання крові тощо [1-4, 11, 18]. Особливий інтерес серед адипокінів представляють лептин та адипонектин. Рецептори до лептину розташовані в багатьох органах, зокрема в гіпоталамусі з ефектом гальмування апетиту, регуляцією термогенезу, у гладеньких та скелетних м'язах, печінці, β -клітинах підшлункової залози, ендотелії судин та міокарді [10]. Відповідно в нормі лептин регулює чутливість до інсуліну, синтез NO та натрійурез. Натомість за надмірної маси і АО його гіперпродукція має зворотний "токсичний" ефект (зокрема і через формування лептинорезистентності (ЛР) та ІР) із активацією компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, синтезу адипоцитами прозапальних цитокінів, зниженням ниркового кровотоку тощо. Адипонектин – білок із протизапальною, антиатерогенною дією (пригнічує окиснення холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ)), володіє вазодилатуючим впливом (активує рецептори на ендотеліальних клітинах), підвищує чутливість до інсуліну, особливо в м'язах та печінці [1, 4, 6, 10, 12].

Однак, незважаючи на проведені дослідження, секреторна активність адипозної тканини та її роль у розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) ще до кінця невідома і продовжує вивчатись. Також останню декаду ведеться активний науковий пошук молекулярно-генетичних механізмів регуляції біосинтезу та експресії адипоцит-продукованих гормонів

подібних субстанцій, їх місця в розвитку АО, ІР, ЛР та пов'язаних із ними кардіоваскулярних ускладнень з метою ранньої діагностики, профілактики та лікування метаболічних порушень у хворих на ССЗ та АГ зокрема. Дане спрямування медичних досліджень є перспективним і потребує подальших досліджень.

Мета дослідження. Дослідити динаміку лептину, адипонектину та ліпідів під впливом лікування хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) і АО залежно від поліморфізму генів ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE, I/D) та ядерного рецептора $\gamma 2$ активації проліферації пероксисом (PPAR- $g2$, Pro12Ala).

Матеріал і методи. Проспективним дослідженням охоплено 110 хворих на ЕАГ, віком від 25 до 79 років (у середньому 53,3 \pm 6,05 року), мешканців Північної Буковини, котрі пройшли етап скринінгу і підписали інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні. Постановка діагнозу, розподіл пацієнтів по групах за ураженням органів-мішеней, ризиків та ступенями АО, а також лікування здійснювали відповідно до рекомендацій Українського та Європейського товариств кардіології і гіпертензії (ESC/ESH, 2013), Міжнародної діабетичної асоціації (IDF), а також діючих протоколів за наказами МОЗ України [2, 5, 16, 17]. Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб, які не були в родинних стосунках із хворими, без вірогідних відмінностей за статевим розподілом і віком.

Усі хворі пройшли комплекс обстежень: вимірювання офісного систолічного та діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, окружності талії (ОТ), індексу маси тіла (ІМТ, кг/м²), за яким визначали ступені АО [16], ЕКГ у 12 відведеннях, УЗО нирок, загальноклінічні та біохімічні аналізи, консультації офтальмолога, невролога.

Кількісний вміст лептину та адипонектину в плазмі вивчали методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів "Leptin (Sandwich)-ELISA" (DRG, Німеччина) і

"Adiponectin – ELISA" (Mediagnost, Німеччина). Дослідження ліпідів плазми крові включало визначення загального холестеролу (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) із застосуванням реактивів "Cholesterol PAP SL Mono" і "Triglycerides SL Mono" ("Біофарма", Франція-Україна) та ХС ліпопротеїнів високої і низької щільностей (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ,) із використанням реактивів фірми "BioSystem" S.A. (Іспанія), дослідження проводили на спектрофотометрі ("ФП", Фінляндія), з довжиною хвилі 500 ± 20 нм. ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) розраховували за формулою Friedwald. Лептинорезистентність (ЛР) визначали за відношенням лептину / ТГ $> 2,7$ [10]; індекс атерогенності (ІА) вираховували за формулою А.М. Клімова: ЗХС – ХС ЛПВЩ / ХС ЛПНЩ. За "цільові" рівні ЗХС приймали $< 5,0$ ммоль/л для осіб із помірним серцево-судинним ризиком (ССР), $< 4,5$ ммоль/л для осіб високого ССР, $< 4,0$ ммоль/л для осіб вкрай високого ССР; для ХС ЛПНЩ $< 3,0$ ммоль/л для осіб із помірним, $< 2,5$ ммоль/л із високим ССР, $< 1,8$ ммоль/л і/або $\geq 50\%$ зниження ХС ЛПНЩ для осіб із вкрай високим ССР; для ТГ загалом – $< 1,7$ ммоль/л; для ХС ЛПВЩ – $> 1,02$ ммоль/л для чоловіків, $> 1,2$ ммоль/л для жінок [2]. За "цільовий" ІА для осіб до 30 років приймали $< 2,5$ ум.од., старше 30 років $< 3,5$ ум.од.

Алелі поліморфних ділянок вивчали один раз до лікування шляхом виділення геномної ДНК із венозної крові обстежуваних із наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою якісної полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі "Amplify-4L" (Росія). Дискримінацію алелів гена PPAR-g2 (Pro12Ala) проводили за допомогою ендонуклеази рестрикції Cse I (HgaI) ("Fermentas®", Литва). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом горизонтального гелю-електрофорезу й забарвлювали бромистим етидієм. Фрагменти візуалізували за допомогою УФ-випромінювача.

Медикаментозна базова та немедикаментозна терапія хворих на ЕАГ, включених у дослідження, наведена в таблиці 1. За наявності надмірної маси тіла, чи АО хворим додатково призначали за схемами орлістат (120 мг, по 1 капсулі тричі/день), чи рослинний препарат "Стиміфол®" (Київський вітамінний завод, Україна) по 1 капсулі тричі/день, до складу якого входить гарцинія камбоджійська (містить гідроксиполіімону кислоту і забезпечує зниження апетиту, відчуття голоду, зменшення активності ферменту цитратліпази, пригнічує утворення ацетил-КоА, що обмежує синтез вільних жирних кислот, інгібує ліпогенез), лівокарнітин (L-карнітину), йод сухого екстракту бурих водоростей та хрому піколінат. За необхідності призначали епізодично петлеві діуретики, антиаритмічні препарати. Тривалість спостереження складала шість місяців.

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням двовибіркового t-критерію Student (при розподілі близькому до нормального), чи U-критерію Wilcoxon-Mann-Whitney (при нерівномірному розподілі); для залежних вибірок – парного t-критерію Student, чи t-критерію Wilcoxon, відповідно. Аналіз якісних ознак проводили за критерієм χ^2 . Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед обстежених було 56,4 % (62) жінок, 43,6 % (48) чоловіків. Хворих на ЕАГ I ст. – 22,7 % осіб (25), на ЕАГ II ст. – 45,45 % (50), на ЕАГ III ст. – 31,8 % (35). Серед них із нормальною масою тіла – 8,18 % випадків (9), надмірною масою – 38,2 % (42), із АО загалом – 53,6 % (59): АО I ступеня – 27,3 % осіб (30), АО II ступеня – 17,3 % (19), АО III – 9,09 % осіб (10).

Вміст лептину до і після лікування залежно від генотипів аналізованих генів наведено в таб-

Таблиця 1

Медикаментозна базова терапія хворих на артеріальну гіпертензію

Терапія	1 місяць лікування, n=110 (%)	6 місяців спостереження, n=92 (%)
Інгібітори АПФ чи БРА, n (%)	106 (96,4)	60 (65,2)
Тіазидні / чи тіазидоподібні діуретики, n (%)	85 (72,3)	60 (65,2)
Блокатори кальцієвих каналів, n (%)	34 (30,9)	28 (30,4)
Блокатори β -адренорецепторів, n (%)	50 (45,5)	43 (46,7)
Антиагреганти (аспірин чи клопидогрель), n (%)	35 (31,8)	30 (32,6)
Статини (аторвастатин чи розувастатин), n (%)	84 (76,4)	48 (52,2)
Засоби, що застосовуються при ожирінні (орлістат чи гарцинія камбоджійська), n (%)	59 (53,6)	28 (30,4)
Немедикаментозна терапія (низькокалорійна дієта, дозовані фізичні навантаження)	110 (100,0)	70 (76,1)

Примітка. АПФ – ангіотензин-перетворювальний фермент; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II 1-го типу

Таблиця 2

Динаміка плазмового вмісту лептину у хворих на артеріальну гіпертензію під впливом лікування залежно від статі та генотипів генів ACE (I/D) і PPAR-g2 (Pro12Ala), M±m

Генотипи аналізованих генів		Лептин, нг/мл (жінки)		Лептин, нг/мл (чоловіки)	
		до лікування, n=62	після лікування, n=52	до лікування, n=48	після лікування, n=40
A C E	II	29,0±4,05	19,0±4,33 p=0,01	25,5±2,60	14,7±1,66 p=0,016
	ID	37,1±3,61 ^{II}	22,3±2,90 p<0,001	18,5±2,45 ^{II}	10,2±1,81 p=0,019 ^{II}
	DD	40,6±5,08 ^{II}	17,3±1,44 p<0,001 ^{ID}	20,4±3,91	12,7±1,21 p=0,028
P P A R - g 2	Ala, ProAla	28,3±2,42	17,7±3,55 p=0,035	9,91±1,19	8,36±1,57
	ProPro	40,9±5,10 ^{Ala, ProAla}	27,1±4,92 ^{Ala, ProAla} p=0,024	22,7±3,14 ^{Ala, ProAla}	11,7±1,13 ^{Ala, ProAla} p=0,014

Примітка. 1. p – вірогідність різниць показника відносно стану до лікування окремо за кожним генотипом і статтю. 2. Піднесення генотипу до квадрата – вірогідність різниць показників (p<0,05) відносно вказаного генотипу в межах кожного гена (по вертикалі) окремо до та після шести місяців лікування

Таблиця 3

Динаміка плазмового вмісту адипонектину та загального холестеролу у хворих на артеріальну гіпертензію під впливом лікування залежно від генотипів генів ACE (I/D) і PPAR-g2 (Pro12Ala), M±m

Генотипи аналізованих генів		Адипонектин, нг/мл		Загальний холестерол, ммоль/л	
		до лікування, n=110	після лікування, n=92	до лікування, n=110	після лікування, n=92
A C E	II	80,2±2,89	84,9±1,69 p<0,05	5,51±0,48	4,81±0,36
	ID	77,9±2,11	82,4±1,58 p<0,05	5,72±0,43	5,05±0,32
	DD	75,7±1,76	80,1±2,61 p<0,05 ^{II}	6,22±0,58	5,26±0,37 p<0,05
P P A R - g 2	Ala, ProAla	77,8±1,64	83,7±2,48 p<0,05	5,35±0,36	4,90±0,20
	ProPro	76,9±2,01	81,8±2,31 p<0,05	5,97±0,39	5,20±0,25 p<0,05

Примітка. 1. P – вірогідність різниць показника відносно стану до лікування окремо за кожним генотипом і статтю. 2. Піднесення генотипу до квадрата – вірогідність різниць показників (p<0,05) відносно вказаного генотипу в межах кожного гена (по вертикалі) окремо до та після шести місяців лікування

лиці 2. Рівень лептину як у жінок, так і в чоловіків вірогідно зменшився під впливом лікування: у носіїв II-, ID- і DD-генотипів гена ACE жінок – на 34,5 % (p=0,01), 39,9 % (p<0,001) і 57,4 % (p<0,001) із достовірною різницею між ID- і DD-генотипами на 22,4 % (p<0,05), а в чоловіків – на 42,4 % (p=0,016), 44,9 % (p=0,019) і 37,7 % (p=0,028) відповідно, зі збереженням різниці між II та ID-генотипами на 30,6 % (p<0,05). У жінок-носіїв Ala-алеля та ProPro-генотипу гена PPAR-g2 (табл. 2) вміст лептину знизився на 37,5 % (p=0,035) і 33,7 % (p=0,024) відповідно, при цьому рівень лептину у власників ProPro-генотипу продовжував перевищувати такий у осіб із Ala-алелем на 53,1 % (p<0,05). У чоловіків вірогідне

зниження лептину після терапії спостерігали тільки в носіїв ProPro-генотипу на 48,5 % (p=0,014), котрий перевищував такий у носіїв Ala-алеля на 39,9 % (p<0,05).

Вміст адипонектину (табл. 3) після лікування виріс за всіх генотипів гена ACE та PPAR-g2 на 5,78-7,58 % (p<0,05), продовжуючи залишатись вірогідно нижчим у власників DD-генотипу, ніж у II-носіїв на 5,65 % (p<0,05). ЗХС статистично значимо зменшився через шість місяців терапії в осіб із DD- і Pro12-генотипами на 15,4 % і 12,9 % (p<0,05) відповідно.

Вірогідних змін вмісту ТГ після лікування залежно від алельного стану генів не встановили (табл. 4). ХС ЛПНЩ зменшився на тлі терапії

Таблиця 4

Динаміка плазмового вмісту триацилгліцеролів та холестеролу ліпопротеїдів низької щільності у хворих на артеріальну гіпертензію під впливом лікування залежно від генотипів генів ACE (I/D) і PPAR-g2 (Pro12Ala), M±m

Генотипи аналізованих генів		Триацилгліцероли, ммоль/л		ХС ЛПНЩ, ммоль/л	
		до лікування, n=110	після лікування, n=92	до лікування, n=110	після лікування, n=92
A C E	II	1,62±0,28	1,57±0,21	3,09±0,34	2,65±0,15 p<0,05
	ID	1,69±0,25	1,59±0,16	3,21±0,26	2,85±0,22
	DD	1,72±0,36	1,63±0,13	3,95±0,45 ^{II,ID}	3,20±0,29 ^{II} p<0,05
P P A R- g2	Ala, ProAla	1,57±0,17	1,56±0,19	3,09±0,19	2,60±0,13 p<0,05
	ProPro	1,79±0,19	1,65±0,21	3,65±0,22	3,14±0,25 ^{Ala, ProAla} p<0,05

Примітка. 1. ХС ЛПНЩ - холестерол ліпопротеїдів низької щільності. 2. p – вірогідність різниць показника відносно стану до лікування окремо за кожним генотипом і статтю. 3. Піднесення генотипу до квадрата – вірогідність різниць показників (p<0,05) відносно вказаного генотипу в межах кожного гена (по вертикалі) окремо до та після шести місяців лікування

Таблиця 5

Динаміка лептинорезистентності під впливом лікування у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від статі та генотипів генів ACE (I/D) і PPAR-g2 (Pro12Ala), M±m

Генотипи аналізованих генів		Лептинорезистентність, ум.од. (жінки)		Лептинорезистентність, ум.од. (чоловіки)	
		до лікування, n=62	після лікування, n=52	до лікування, n=48	після лікування, n=40
A C E	II	20,0±5,08	12,1±2,27 p<0,05	14,7±3,19	9,36±0,93 p<0,05
	ID	23,0±4,52	14,0±1,53 p=0,016	11,6±2,45	6,41±0,98 p<0,05 ^{II}
	DD	24,1±3,77	10,6±0,79 p<0,001 ^{ID}	16,3±4,0	7,79±0,80 p<0,05
P P A R- g2	Ala, ProAla	20,8±4,75	11,3±1,87 p=0,019	6,09±0,40	5,36±0,85
	ProPro	25,1±5,82	16,4±2,56 ^{Ala, ProAla} p<0,05	15,1±3,70 ^{Ala, ProAla}	7,09±0,67 ^{Ala, ProAla} p<0,001

Примітка. 1. p – вірогідність різниць показника відносно стану до лікування окремо за кожним генотипом і статтю. 2. Піднесення генотипу до квадрата – вірогідність різниць показників (p<0,05) відносно вказаного генотипу в межах кожного гена (по вертикалі) окремо до та після шести місяців лікування

незалежно від генотипів аналізованих генів на 11,2-19,0 % за геном ACE (дещо вагомніше у власників DD-генотипу, продовжуючи перевищувати показник у носіїв II-генотипу на 20,8 %, (p<0,05); за геном PPAR-g2 – на 15,9 % і 14,0 % (p<0,05) відповідно, із переважанням рівня ХС ЛПНЩ у носіїв Pro12-генотипу на 20,8 % (p<0,05).

Динаміка ЛР засвідчила вірогідне його зменшення під впливом лікування (табл. 5) як у чоловіків за геном ACE, так і в жінок: у чоловіків – на 36,3 %, 44,7 % і 52,2 % (p<0,05) відповідно, ваго-

міше у носіїв D-алеля, ніж II-генотипу на 31,5 % (p<0,05), у жінок – на 39,5 % (p<0,05), 39,1 % (p=0,016) і 56,0 % (p<0,01) відповідно, із вірогідно сильнішим зниженням лептину у власниць DD-генотипу, ніж ID – на 24,3 % (p<0,05). За геном PPAR-g2 вірогідне сильніше зменшення індексу ЛР на тлі терапії спостерігали в жінок-носіїв Ala-алеля – на 45,7 % (p=0,019), ніж Pro12-генотипу – на 34,7 % (p<0,05) зі збереженням достовірної різниці між ними – на 45,1 % (p<0,05). У чоловіків динаміку ЛР встановили тільки у вла-

Таблиця 6

Вплив лікування на динаміку показників ліпідного спектра плазми у хворих на інфаркт міокарда через 6 місяців спостереження залежно від поліморфізму генів ACE (I/D) та eNOS (894G>T)

Генотипи		До/після лікування загалом	Кількість хворих із цільовим ЗХС	Кількість хворих із цільовим ХС ЛПНГ	Кількість хворих із ТГ <1,7 ммоль/л
A C E	II	до, n=17 (%)	5 (29,4)	5 (29,4)	8 (47,1)
		після, n=14 (%)	8 (57,1)	8 (57,1)	10 (71,4)
	I/D	до, n=50 (%)	12 (24,0)	10 (20,0)	16 (32,0)
		після, n=41 (%)	23 (56,1)	22 (53,7)	28 (68,3)
	DD	до, n=43 (%)	6 (13,95)	2 (4,65)	12 (27,9)
		після, n=37 (%)	17 (45,9)	11 (29,7)	17 (45,9)
P P A R- g2	Ala, ProAla	до, n=40 (%)	12 (30,0)	11 (27,5)	25 (62,5)
		після, n=32 (%)	20 (62,5)	20 (62,5)	27 (84,4)
	ProPro	до, n=70 (%)	11 (15,7)	6 (8,57)	11 (15,7)
		після, n=60 (%)	28 (46,7)	21 (35,0)	28 (46,7)
Загалом		до, n=110 (%)	23 (20,9)	17 (15,5)	36 (32,7)
		після, n=92 (%)	48 (52,2)	41 (44,6)	55 (59,8)

Примітка. 1. ЗХС – загальний холестерол; ХС ЛПНГ – холестерол ліпопротеїнів низької щільності; ТГ – триацилгліцероли

сників Pro12-генотипу – зниження на 53,0 % ($p<0,001$). Однак, незважаючи на вагоміше зниження, показник ЛР у чоловіків-носіїв Pro12-генотипу продовжував перевищувати такий у осіб із Ala-алелем на 32,3 % ($p<0,05$) (табл. 5).

Ефективність лікування за частотою досягнення "цільових" ЗХС, ХС ЛПНГ і ТГ залежно від поліморфізму аналізованих генів наведено в таблиці 6. Комплексне лікування хворих на ЕАГ та АО сприяло збільшенню частки пацієнтів із "цільовим" рівнем ЗХС і ХС ЛПНГ на 31,3 % і 29,1 % ($\chi^2=20,1$ і $\chi^2=19,3$ відповідно, $p<0,0001$), вірогідно серед носіїв D-алеля гена ACE на 25,1-33,7 % ($\chi^2=7,44-9,77$, $p\leq 0,006-0,0035$), а також Ala-алеля гена PPAR-g2 – на 32,5-35,0 % ($\chi^2=6,35-7,51$, $p\leq 0,012-0,006$) та ProPro-генотипу – на 26,4-31,0 % ($\chi^2=12,1-13,3$, $p\leq 0,005-0,0003$), із вірогідно частішим (кращим) досягненням "цільового" показника у власників Ala-алеля – на 27,5 % ($\chi^2=5,32$, $p=0,021$) та у ID-генотипу – на 24,0 % ($\chi^2=4,56$, $p=0,033$) (табл. 6).

Частка осіб із "цільовим" рівнем ТГ після лікування зросла на 27,1% ($\chi^2=13,7$, $p=0,0002$) (табл. 6), вірогідно у власників ID-генотипу гена ACE ($\chi^2=10,5$, $p=0,0012$), Ala-алеля і ProPro-генотипу гена PPAR-g2 ($\chi^2=4,24$, $p=0,039$ і $\chi^2=13,3$, $p=0,0003$, відповідно) із достовірно більшою відносною частотою цільових значень у власників Ala-алеля, ніж Pro12-генотипу на 37,7% ($\chi^2=10,8$, $p=0,001$) та серед носіїв ID-генотипу, ніж DD-варіанта – на 22,4% ($\chi^2=3,98$, $p=0,046$).

Останніми роками висловлюється гіпотеза, що адипонектин і лептин є біомаркерами МС та сполучною ланкою між ожирінням і серцево-

судинними захворюваннями (ССЗ) [15]. Адипонектин залучений у патогенетичний каскад атеросклерозу: гіпоадипонектинемія корелює з прозапальними медіаторами атерогенезу, пригнічує ендотеліальний синтез ІІ-8 [7]; адипонектин інгібує експресію молекул адгезії клітинами ендотелію і втручається у взаємини моноцити-макрофаги шляхом пригнічення експресії рецепторів класу А в макрофагах, тим самим перешкоджає їх перетворенню на пінисті клітини [6]. In vitro адипонектин пригнічує сигнальний шлях ендотеліального нуклеарного чинника (NF-Kb), який відповідає за ефекти фактора некрозу пухлин-а та інші цитокіни [8]; залучений у регуляцію ендотеліальної функції шляхом підвищення продукції оксиду азоту, зменшення проліферації гладеньком'язових клітин, супресії апоптозу і ангіогенезу [14]. Лептин, на противагу адипонектину, є раннім маркером ССЗ. Так у дослідженні WO-SCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) доведено, що гіперлептинемія підвищує ризик атеросклерозу і ССЗ, незалежно від маси тіла, рівня САТ і вмісту ліпідів [13]. Важливою знахідкою стало виявлення кореляційного зв'язку між рівнем лептину і неспецифічним системним запаленням, ІР та АО. При цьому пряма залежність між лептином та ІР формується незалежно від наявності ожиріння у досліджуваних, однак посилюється при зростанні маси жирової тканини. Незважаючи на успіхи наукових досліджень у даній галузі, молекулярні механізми формування патогенетичних зв'язків адипокінів із кардіометаболічним профілем потребують подальшого вивчення.

Висновки

1. Гіперлептинемія та лептинорезистентність у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння асоціюють із наявністю D-алеля у генотипі гена ACE у жінок та ProPro-генотипу гена PPAR-g2 у осіб обох статей. Рівень адипонектину, загального холестеролу (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) не залежать від алельного стану аналізованих генів; вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЦ) вірогідно вищий у носіїв DD-генотипу гена ACE.

2. Комплексне лікування хворих на артеріальну гіпертензію, підвищену масу тіла та ожиріння сприяло збільшенню частки пацієнтів із "цільовим" рівнем загального холестеролу, холестерину ліпопротеїдів низької щільності і тригліцеридів на 31,3 %, 29,1 % і 27,1 %, вірогідно серед носіїв D-алеля гена ACE на 25,1-33,7 %, Ala-алеля гена PPAR-g2 – на 32,5-35,0 % та ProPro-генотипу – на 26,4-31,0 %, із частішим (кращим) досягненням "цільових" показників у власників Ala-алеля – на 27,5 % та ID-генотипу – на 24,0 %.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на аналіз динаміки глюкозо-метаболічного профілю під впливом лікування хворих на есенційну артеріальну гіпертензію залежно від алельного стану генів ACE (I/D) та PPAR-g2 (Pro12Ala).

Література

1. Динаміка показників ліпідного обміну й адипоцитокінів у хворих на морбідне ожиріння після медикаментозних та хірургічних методів лікування / О.І. Мітченко, А.С. Лаврик, А.О. Шкрюба [та ін.] // Серце і судини. – 2014. – № 1. – С. 63-68.
2. Дисліпідемія: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України 2011 р. / Робоча група з проблем метаболічного синдрому, діабету та серцево-судинних захворювань Асоціації кардіологів України: О.І. Мітченко, М.І. Лутай, Є.П. Свіщенко [та ін.] // Нов. мед. и фармацевти. – 2011. – № 19 (391). – С. 11-15.
3. Коваленко В.Н. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування / В.Н. Коваленко, Т.В. Талаєва, А.С. Козлюк // Укр. кардіол. ж. – 2013. – № 5. – С. 80-87.
4. Лептинорезистентність у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, О.Ю. Кулик, Г.О. Шкрюба // Укр. кардіол. ж. – 2014. – № 2. – С. 31-35.
5. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія". Наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертен-

- зії" / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. – К.: МОЗ, 2012. – 108 [1] с.
6. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages / N. Ouchi, S. Kihara, J. Arita [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1057-1063.
 7. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8 / C. Kobashi, M. Urakaze, M. Kishida [et al.] // Circ. Res. – 2005. – Vol. 97. – P. 1245-1252.
 8. Adiponectin as adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa B signaling through a cAMP-dependent pathway / N. Ouchi, S. Kihara, J. Arita [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 1296-1301.
 9. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries / K. Kotseva, D. Wood, G. De Backer [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 373 (9667). – P. 929-940.
 10. Fasshauer M. Regulation of adipocytokines and insulin resistance / M. Fasshauer, R. Paschke // Diabetologia. – 2003. – Vol. 46. – P. 1594-1603.
 11. Intraabdominal adiposity, abdominal obesity, and cardiometabolic risk / E. Ferrannini, A.M. Sironi, P. Iozzo [et al.] // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 10 (Suppl. B). – P. 4-10.
 12. Guerre-Millo M. Adiponectin: an update / M. Guerre-Millo // Diabetes Metab. – 2008. – Vol. 34 (1). – P. 12-18.
 13. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS) / A.M. Wallace, A.D. Mc Mahon, C.J. Packard [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 3052-3056.
 14. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin / H. Kobayashi, N. Ouchi, S. Kihara [et al.] // Circ. Res. – 2004. – Vol. 94. – P. e27-e31.
 15. Trujillo M.E. Adiponectin: journey from the adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome / M.E. Trujillo, P.E. Scherer // J. Intern. Med. – 2005. – Vol. 257. – P. 167-175.
 16. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society / M.D. Jensen, D.H. Ryan, C.M. Apovian [et al.] // Circulation. – 2013. – Online Version: <http://circ.ahaajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437739.71477.ee.citation>
 17. 2013 ESC/ESH Guideline for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Giuseppe Mancia, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz [et al.] // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281-1357.
 18. Williams P.T. Weight-related increases in hypertension? Hypercholesterolemia, and diabetes risk in normal weight male and female runners / P.T. Williams, K. Hoffman, I. La // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol. 27. – P. 1811-1820.

ИЗМЕНЕНИЯ СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ АДИПОЦИТОВ И СОДЕРЖАНИЯ ЛИПИДОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ. РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ

А.А. Соколенко, Л.П. Сидорчук, М.А. Соколенко

Резюме. Исследована динамика лептина, адипонектина и липидов у 110 больных эссенциальной артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением (АО) под влиянием комплексного лечения в зависимости от полиморфизма генов ядерного рецептора g2 активатора пролиферации пероксисом (PPAR-g2, Pro12Ala) и ангиотензин-превращающего фермента (ACE, I/D). Установлена зависимость эффективности лечения от генотипов анализируемых генов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, липиды, гены ACE (I/D), PPAR-g2, (Pro12Ala), лечение.

SECRETORY ACTIVITY OF ADIPOCYTES AND LIPID CONTENT CHANGES UNDER THE INFLUENCE OF OBESE HYPERTENSIVE PATIENTS TREATMENT. ROLE OF GENE POLYMORPHISM*A.A. Sokolenko, L.P. Sydorhuk, M.O. Sokolenko*

Abstract. The dynamic of leptin, adiponectin and lipids levels in 110 patients with essential arterial hypertension and abdominal obesity under the complex treatment depending on gene polymorphism of Peroxisome proliferator-activated nuclear receptor g2 (PPAR-g2, Pro12Ala) and angiotensin-converting enzyme (ACE, I/D) were investigated. The dependence of the treatment efficiency in relation to genotypes of analyzed genes was established.

Key words: arterial hypertension, obesity, adipokines, lipids, genes ACE (I/D), (PPAR-g2, Pro12Ala), treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.О. Ілащук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 141-147

Надійшла до редакції 09.09.2014 року

© А.А. Соколенко, Л.П. Сидорчук, М.О. Соколенко, 2014

УДК 612.398.192+616.831-005

*Н.Р. Сохор, С.І. Шкробот, О.Ю. Бударна, А.М. Мусієнко***АКТИВНІСТЬ РІЗНИХ ПІДТИПІВ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ**

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»

Резюме. У 86 осіб у гострому періоді ішемічного інсульту (ІІ) проведено визначення активності загальної супероксиддисмутази (СОД), внутрішньоклітинної (Cu,Zn-СОД), мітохондріальної (Mn-СОД) та лейкоцитів з підвищеним вмістом внутрішньоклітинних активних форм кисню (АФК⁺-клітин). Виявлено зниження активності СОД загальної, Cu,Zn-СОД, Mn-СОД та збільшення кількості АФК⁺-клітин. Спостерігався достовірний негативний кореляційний зв'язок між активністю СОД загальної, Mn-СОД та кількістю АФК⁺-позитивних клітин у 1-шу добу ІІ. Встановлено, що

активність СОД загальної, Cu,Zn-СОД, Mn-СОД та кількість АФК⁺-позитивних клітин залежить від тяжкості ІІ та розмірів інфаркту. Достовірні негативні кореляційні зв'язки виявлено при середньотяжкому та тяжкому ІІ та розмірах інфаркту 10-100 см². Прямий достовірний кореляційний зв'язок між вмістом АФК⁺-позитивних клітин спостерігався з тяжкістю ІІ та розмірами інсульту.

Ключові слова: гострий період ішемічного інсульту, супероксиддисмутаза, реактивні форми кисню.

Вступ. Збільшення кількості вільних радикалів разом зі зниженою активністю антиоксидантного захисту викликає окиснювальний стрес, який пов'язаний із руйнуванням нейронів при ішемічному інсульті (ІІ) [4, 5]. Надлишкова продукція активних форм кисню (АФК) при під час реперфузії чи без неї може виникнути в результаті декількох механізмів: глутаматна стимуляція NMDA-рецепторів, мітохондріальна дисфункція, активація NO-синтази, індукція NO-синтази чи циклооксигенази та ін. [3]. Важливу роль у механізмах антиоксидантного захисту відіграє супероксиддисмутаза (СОД) - ендогенно продукований внутрішньоклітинний фермент, який наявний майже в усіх клітинах тіла [6]. Її дія полягає в дисмутації супероксидрадикала O₂⁻ у O₂ і H₂O₂, який потім метаболізується в H₂O і O₂ каталазою та глутатіонпероксидазою [16]. Є дві головні форми СОД. Одна з них – СОД1, містить іони міді та цинку (Cu, Zn-СОД) і наявна в цитоплазмі клітини. Друга форма, СОД2 - марганець-вмісний фермент, який наявний у мітохондріальному матриці (Mn-СОД). Cu, Zn-СОД бере участь у внут-

рішньоклітинному (цитоплазматичному) знешкодженні АФК. Крім того, встановлено, що Cu,Zn-СОД зменшує апоптоз після церебральної ішемії шляхом блокування сигнального шляху за участю проапоптичного білка Bad [11]. Дослідження клітинної смерті в експерименті показало, що пов'язана з апоптозом фрагментація ДНК зменшується під дією Cu, Zn-СОД. Mn-СОД є одним із найбільш значущих ферментів у центральній нервовій системі і одним із найбільших механізмів, через які клітини взаємодіють із пошкодженням при дії АФК при ІІ. Зниження активності Mn-СОД посилює токсичність глутамату в культивованих кіркових нейронах миші [8], а достатньо висока її активність може запобігти апоптозу нервових клітин і зменшити ішемічне пошкодження мозку за рахунок підтримки мітохондріальної функції [14]. При експериментальних дослідженнях встановлено, що Mn-СОД значимо підвищує виживання нейронів до пошкоджуючої дії АФК. Попереднє введення тваринам індукторів Mn-СОД знижувало внутрішньоклітинний

рівень АФК, вираженість оксидантного стресу та апоптозу при ІІ [10].

Мета дослідження. Вивчити активність різних СОД та вміст лейкоцитів із підвищеним вмістом АФК (АФК⁺-клітин) у гострому періоді ІІ.

Матеріал і методи. Обстежено 86 хворих з різними підтипами ІІ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в інсультному відділенні Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні. Гемодинамічний ішемічний інсульт діагностовано у 24 (27,9 %) обстежуваних пацієнтів, атеротромботичний – у 19 (22,1 %), кардіоемболічний – у 23 (26,4 %) та лакунарний – у 20 (22,2 %) хворих. Частка чоловіків становила 55,8%, жінок – 44,2 %. Вік хворих склав від 45 до 76 років (у середньому (59,4±3,7) р.). Хворі були розподілені на дві вікові групи: І – склав 41 (47,7 %) пацієнт віком від 45 до 60 р., ІІ – 45 (52,3 %) пацієнтів, старше 60 р. До обстеження були включені пацієнти, які надходили до стаціонару в перші 24 години від початку мозкового інфаркту. Діагноз мозкового інфаркту верифікували за допомогою спіральної комп'ютерної томографії (КТ) (Astelon 4, Toshiba). Відповідно до змін на КТ хворі були розподілені на три групи: з малими ІІ – до 10 см³ – 30 (34,9 %), ІІ середніх розмірів – (10-100) см³ – 44 (51,2 %) та великими ІІ – >100 см³ – 12 (13,9 %) пацієнтів. Тяжкість стану хворих та ступінь неврологічного дефіциту оцінювалася за шкалою NIHSS на 1-шу добу інсульту. Легкий ІІ діагностовано у 25 (29,1 %), середньотяжкий – у 37 (45,2 %), тяжкий – у 24 (27,9 %) пацієнтів.

Для вимірювання рівня АФК у крові використовували дихлорфлюоресцеїну діацетат (ДФХФДА) («Sigma Aldrich», USA), який є барвником із

заблокованою флюоресценцією. Після 20-хвилинної інкубації з даним препаратом реакцію зупиняли 200 мкл лізуючого розчину. Потім оцінювали параметри зеленої флюоресценції в клітинах, виявлених на FL1-каналі за допомогою проточної цитофлюориметрії Epics XL (Beckman Coulter, США) [1]. Значення досліджуваного параметра виражали у відсотках (кількість АФК⁺-клітин до кількості клітин із нормальним вмістом АФК). Активність СОД вимірювали за зниженням швидкості відновлення нітротетразолію синього з наявністю феназинметасульфату і НАДН (Beauchamp S., Fridovich I., 1971). Для визначення активності Mn-СОД сироватку витримували попередньо 60 хв при 0 °С за наявності 5 мм КС-N, чим досягали повного пригнічення активності Cu,Zn-СОД. Активність ферменту виражали в умовних одиницях (у.о.). За у.о. приймали активність ферменту, яка здатна викликати зниження оптичної густини в процесі відновлення нітротетразолію синього в дослідній пробі на 50 % у розрахунку на 1 мг білків крові. Контрольну групу (КГ) склали 34 хворих, репрезентативні за віком і статтю по відношенню до хворих на ІІ.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою пакета статистичного аналізу SPSS Statistics 21. Порівняння вибірок здійснено з застосуванням критерію Стюдента (t) та коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Результати дослідження та їх обговорення. Нами встановлено, що в гострому періоді ІІ на 1-шу добу достовірно (p<0,05) знижується активність загальної СОД, Cu,Zn-СОД та Mn-СОД порівняно з показниками КГ (табл. 1).

Відмічено достовірне зростання АФК⁺-клітин порівняно з КГ (p<0,05). Лейкоцити є фаб-

Таблиця 1

Активність різних СОД та вміст АФК⁺-лейкоцитів у гострому періоді ІІ (M±m)

Показник	КГ (n=30)	Хворі на ІІ (n=86)
СОД загальна, у.о. мг ⁻¹ білка	10,74±0,86	5,97±1,08
Cu, Zn-СОД, у.о. мг ⁻¹ білка	5,25±0,29	2,25±0,35
Mn-СОД, у.о. мг ⁻¹ білка	5,61±0,74	3,70±0,42
АФК ⁺ -клітини, %	12,13±2,04	30,57±2,04*

Примітка. * – показники достовірні по відношенню до значень контрольної групи

Таблиця 2

Активність різних СОД та вміст АФК⁺-клітин залежно від тяжкості ІІ (M±m)

Тяжкість інсульту	Показник			
	СОД загальна, у.о. мг ⁻¹ білка	Cu,Zn-СОД, у.о. мг ⁻¹ білка	Mn-СОД, у.о. мг ⁻¹ білка	АФК ⁺ -клітини, %
Легкий (n=25)	1,40±0,07	0,67±0,02	0,72±0,16	24,25±1,90
Средньотяжкий (n=37)	7,32±0,44*	2,41±0,28*	4,82±0,36 *	25,66±2,01
Тяжкий (n=24)	4,74±0,35*	2,36±0,43*	2,48±0,26*	31,16±2,25*

Примітка. * – показники достовірні по відношенню до значень хворих із легким ІІ

Таблиця 3

Активність різних СОД та вміст АФК⁺-клітин залежно від розміру ІІ (M±m)

Розмір інфаркту	Показник			
	СОД загальна, у.о. мг ⁻¹ білка	Cu,Zn-СОД, у.о. мг ⁻¹ білка	Mn-СОД, у.о. мг ⁻¹ білка	АФК ⁺ -клітини, %
до 10 см ³ (n=30)	3,21±0,07	2,37±0,02	0,88±0,16	23,71±1,6
10-100 см ³ (n=44)	5,74±0,44*	2,00±0,28	3,65±0,36*	24,78±2,24
>100 см ³ (n=12)	5,72±0,35*	3,05±0,43	2,83±0,26*	43,8±3,01*

Примітка. * — показники достовірні по відношенню до значень хворих із розміром інфаркту до 10 см³

Таблиця 4

Активність різних СОД та вміст АФК⁺-клітин залежно від віку хворих (M±m)

Вік хворих	Показник			
	СОД загальна, у.о. мг ⁻¹ білка	Cu,Zn-СОД, у.о. мг ⁻¹ білка	Mn-СОД, у.о. мг ⁻¹ білка	АФК ⁺ -клітини, %
45-60 р. (n=41)	5,82±0,07	2,51±0,23	3,19±0,16	23,71±1,75
>60 р. (n=45)	6,19±0,44	2,03±0,38	4,13±0,36 *	36,27±2,64*

Примітка.* – показники достовірно по відношенню до хворих 45-60 р.

риками для утворення вільних радикалів, оскільки вони володіють багатокомпонентною супероксид-генеруючою системою, NADPH оксидазами [12]. АФК здійснюють подвійну стратегію при ІІ. Перший вид атаки полягає у прямій пошкодуючій дії на білки, ліпіди, нуклеїнові кислоти та інші високомолекулярні компоненти клітини. Другий – це залучення АФК у сигнальні шляхи клітини, що ведуть до апоптозу після ІІ. Відомо, що АФК виступають як молекулярний тригер для сигналізації загибелі клітин після ішемії [13, 17]. АФК нерозривно пов'язані з дисфункцією мітохондрій в умовах гіпоксії. Мітохондріальна дисфункція залучена як при апоптичній, так і при некротичній загибелі клітин шляхом ініціювання внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. АФК викликають вивільнення водорозчинного білка цитохрому С із мітохондріальної мембрани [9].

Виявлено достовірні негативні кореляційні зв'язки між вмістом АФК⁺-клітин та активністю Mn-СОД ($r=-0,625$, $p=0,045$), між активністю СОД загальної та вмістом АФК⁺-клітин ($r=-0,545$, $p=0,044$) на 1-шу добу ІІ. Залежності між кількістю АФК⁺-клітин та активністю Cu,Zn-СОД не виявлено. Тобто, зростання кількості внутрішньоклітинних АФК у першу чергу викликає підвищення мітохондріальної СОД і відповідно загальної СОД у гострому періоді ІІ.

Проаналізовано активність СОД та вміст АФК⁺-клітин залежно від тяжкості ІІ (табл. 2).

Встановлено, що при легкому ІІ спостерігається достовірно ($p<0,05$) нижча активність загальної СОД, Cu, Zn-СОД та Mn-СОД. При середньотяжкому ІІ виявлено достовірно ($p<0,05$) вищі показники активності загальної СОД, ніж при інших ступенях тяжкості ІІ. Активність Cu, Zn-СОД достовірно не відрізнялася при середньотя-

жкому та тяжкому ІІ та була достовірно нижчою у хворих з легким ІІ. Активність Mn-СОД у пацієнтів з легким ІІ була достовірно ($p<0,05$) нижчою по відношенню до осіб із тяжким перебігом ІІ. Достовірно ($p<0,05$) вища активність Mn-СОД виявлена у пацієнтів із середньотяжким ІІ порівняно з пацієнтами з легким та тяжким ІІ. Вміст АФК⁺-лейкоцитів достовірно не відрізнявся в пацієнтів із легким та середньотяжким ІІ, проте був достовірно вищим в осіб із тяжким інсультом. На наш погляд, низький вміст АФК при легкому ІІ може бути пов'язаний з меншою вираженістю оксидативного стресу та меншою мітохондріальною дисфункцією, порівняно з пацієнтами з тяжким ІІ. Низький вміст внутрішньоклітинних АФК у пацієнтів із середньотяжким інфарктом мозку можна пояснити високою активністю загальної СОД та Mn-СОД. У пацієнтів із тяжким ІІ відмічається зростання кількості внутрішньоклітинних генерацій АФК при зниженні активності СОД, у першу чергу за рахунок її мітохондріальної фракції.

Виявлено достовірні негативні зв'язки між тяжкістю ІІ та активністю СОД загальної і Mn-СОД при середньотяжких та тяжких інсультах ($r=0,647$, $p=0,034$). Прямий достовірний зв'язок виявлено між тяжкістю мозкового інфаркту на 1-шу добу захворювання та вмістом АФК⁺-клітин ($r=0,512$, $p=0,042$).

Проаналізовано активність СОД залежно від розміру ІІ (табл. 3).

СОД відіграє важливу роль у захисті від вільних радикалів у реперфузійному пошкодженні і допомагає у зменшенні розміру інфаркту під час ішемії та реперфузії [2, 7]. Нами виявлено, що найнижча активність СОД загальної була у хворих на ІІ із розмірами до 10 см³. Достовірно вища

активність СОД загальної порівняно з хворими з малим І виявлена в пацієнтів з інфарктними вогнищами середнього та великого розміру. Активність Cu,Zn-СОД достовірно не відрізнялася у пацієнтів з інфарктом малого та середнього розмірів і була достовірно вищою в пацієнтів з І більше 100 см³ порівняно з хворими з середніми І. Найвища активність Mn-СОД діагностована у хворих з інфарктами 10-100 см³, яка була достовірно вищою, ніж у пацієнтів з малими та великими І. Таке зростання може бути адекватною реакцією синтезу мітохондріями внутрішньомітохондріальної СОД для знешкодження АФК, вивільнених під час пошкодження клітин у результаті ішемії. Достовірні негативні кореляційні зв'язки між тяжкістю І та розміром інфаркту виявлено в пацієнтів із розміром вогнища 10-100 см³ ($r=0,675$, $p=0,042$).

Так само достовірно ($p<0,01$) вищим у хворих з І більше 100 см³ порівняно з пацієнтами з середніми та малими інфарктами мозку був рівень АФК⁺-клітин, оскільки енергетичний дефіцит та посилене вивільнення оксирадикалів при зниженні кровотоку є пусковими механізмами процесів апоптозу. При великих мозкових інфарктах масивне виділення АФК викликає ендотеліальну дисфункцію шляхом підвищення проникливості ГЕБ та посилений вихід металопротеаз [15], збільшуючи тим самим розміри інфаркту за рахунок загибелі клітин у ділянці пенумбри. Спостерігалася достовірна кореляційна залежність між розміром І та кількістю АФК⁺-клітин на 1-шу добу інсульту ($r=0,505$, $p=0,023$).

Відмічено, що розміри інсульту не завжди визначали тяжкість І. Так, середній достовірний кореляційний зв'язок виявлено при КЕІ ($r=457$, $p=0,005$), ЛІ ($r=747$, $p=0,005$), слабкий кореляційний зв'язок спостерігався при ГДІ ($r=275$, $p=0,009$).

При аналізі активності СОД у пацієнтів різного віку не виявлено достовірної різниці між активністю СОД загальної, Cu,Zn-СОД в осіб двох вікових груп (табл. 4).

Виявлена достовірно значима різниця між активністю Mn-СОД у пацієнтів 45-60 р. та старше 60 р. Також відмічалася достовірно вища кількість АФК⁺-клітин у пацієнтів старше 60 р. по відношенню до осіб молодшої вікової групи. Не виявлено достовірного кореляційного зв'язку між віком хворих та активністю різних ізоформ СОД.

Висновки

1. У гострому періоді ішемічного інсульту знижується активність загальної, внутрішньоклітинної та мітохондріальної супероксиддисмутази і збільшується кількість лейкоцитів з підвищеним вмістом активних форм кисню. Виявлено достовірний негативний кореляційний зв'язок між активністю загальної супероксиддисмутази, мітохондріальної супероксиддисмутази та кількістю лейкоцитів з підвищеним вмістом активних форм кисню.

2. Активність загальної, внутрішньоклітинної і мітохондріальної супероксиддисмутази та кількість лейкоцитів з підвищеним вмістом активних форм кисню залежить від тяжкості ішемічного інсульту та розмірів інфаркту. Достовірні негативні кореляційні зв'язки виявлено при середньотяжкому та тяжкому інсульті та розмірах інфаркту 10-100 см³. Прямий достовірний кореляційний зв'язок між кількістю лейкоцитів з підвищеним вмістом активних форм кисню спостерігалася з тяжкістю мозкового інфаркту та розмірами інсульту.

Перспективи подальших досліджень поглядимуть у вивченні активності внутрішньоклітинної та мітохондріальної супероксиддисмутази при різних підтипах ішемічного інсульту у гострому періоді.

Література

1. Дамбаева С.В. Оценка продукции активных форм кислорода методом лазерной проточной цитометрии в клетках периферической крови человека / С.В. Дамбаева, Д.В. Мазуров, В.В. Пинягин // Иммунология. – 2001. – № 6. – С. 58-61.
2. Antioxidant Status in Acute Stroke Patients and Patients at Stroke Risk / C. Zimmermann, K. Winnefeld, S. Streck [et al.] // Eur. Neurol. – 2004. – Vol. 51 (3). – P. 157-161.
3. Chrissobolis S. The role of oxidative stress and NADPH oxidase in cerebrovascular diseases / S. Chrissobolis, F.M. Faraci // Trend Mol. Med. – 2008. – Vol. 14. – P. 495-502.
4. Djordje Radak. Link Between Oxidative Stress and Acute Brain Ischemia / Radak Djordje, Ivana Resanovic, Esma R. Isenovic // Angiology Published online 16 October, 2013, doi: 10.1177/0003319713506516.
5. Evaluation of oxidative stress in patients with Acute Ischemic Stroke / Inimioara Mihaela Cojocaru, M. Cojocaru, Violeta Sapira, Andrea Ionenesen // Rom. J. Intern. Med. – 2013. – Vol. 51 (2). – P. 97-106.
6. Furukawa Y. Posttranslational modifications in Cu,Zn superoxide dismutase and mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis. / Y. Furukawa, T.V. O'Halloran // Antioxid Redox Signal. – 2006. – Vol. 8 (5-6). – P. 847-867.
7. Manganese superoxide dismutase deficiency exacerbates cerebral infarction after focal cerebral ischemia reperfusion in mice / G.W. Kim, T. Kondo, N. Noshita, P.H. Chan // Stroke. – 2002. – Vol. 33(3). – P. 809-815.
8. Mitochondrial membrane potential and intracellular ATP content after transient experimental ischemia in the cultured hippocampal neuron / T. Iijima, T. Mishima, M. Tohyama [et al.] // Neurochem Int. – 2003. – Vol. (43). – P. 263-269.
9. Mitochondrial translocation of p53 mediates release of cytochrome c and hippocampal CA1 neuronal death after transient global cerebral ischemia in rats / H. Endo, H. Kamada, C. Nito [et al.] // J. Neurosci. – 2006. – Vol. 26. – P. 7974-7983.
10. Neuroprotection by manganese superoxide dismutase (Mn-SOD) mimics: antioxidant effect and oxidative stress regulation in acute experimental stroke / H.F. Huang, F. Guo, Y.Z. Cao [et al.] // CNS Neuroci Ther. – 2012. – Vol. 18. – P. 811-818.
11. Oxidative Stress Affect the Integrin-Linked Kinase Signaling Pathway After Transient Focal Cerebral Ischemia / Atsushi Saito, Takeshi Hayashi, Shuzo Okumo [et al.] // Stroke. – 2004. – Vol. (35). – P. 2560-2565.
12. Oxidative stress – assassin behind the ischemic stroke / Hanumanthappa Pradeep, Joseph B. Diya, Shivaiah Sha-

- shikumar, Golgodu K. Rajanikant // Folia Neuropathol. – 2012. – Vol. 50 (3). – P. 219-230.
13. Oxidative stress in acute ischemic stroke / A. Ozkul, A. Akyol, C. Yenisey [et al.] // J. Clin. Neurosci. – 2007. – Vol. 14 (11). – P. 1062-1066.
14. Oxygen glucose deprivation in rat hippocampal slice cultures results in alterations in carnitine homeostasis and mitochondrial dysfunction / T.F. Rau, Q. Lu, S. Sharma [et al.] // PLoS One. Published online 11 September 2012, DOI:10.1371/journal.pone.0040881.
15. Reperfusion and neurovascular dysfunction in stroke: from basic mechanisms to potential strategies for neuroprotection / J.E. Jung, G.S. Kim, H. Chen [et al.] // Mol. Neurobiol. – 2010. – Vol. 41 (2-3). – P. 172-179.
16. Srikrishna R. Biochemical Study of Antioxidant Profile in Acute Ischemic Stroke / R. Srikrishna, D.R. Suresh // BJMP. – 2009. – Vol. 2 (1). – P. 35-37.
17. Taylor J.M. Impact of oxidative stress on neuronal survival / J.M. Taylor, P.J. Crack // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2004. – Vol. 31. – P. 397-406.

АКТИВНОСТЬ РАЗНЫХ ПОДТИПОВ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Н.Р. Сохор, С.И. Шкробот, О.Ю. Бударна, А.М. Мусиенко

Резюме. В 86 больных в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) проведено определение активности общей СОД, внутриклеточной (Cu,Zn-СОД), митохондриальной (Mn-СОД) и лейкоцитов с повышенным содержанием внутриклеточных активных форм кислорода (АФК⁺-клеток). Выявлено снижение активности СОД общей, Cu,Zn-СОД, Mn-СОД и увеличение количества АФК⁺-клеток. Наблюдалась достоверная отрицательная корреляционная связь между активностью СОД общей, Mn-СОД и количеством АФК⁺-клеток в 1-е сутки ИИ. Установлено, что активность СОД общей, Cu,Zn-СОД, Mn-СОД и количество АФК⁺-клеток зависит от тяжести ИИ и размера инфаркта. Достоверные отрицательные корреляционные связи выявлены при среднетяжелом и тяжелом ИИ и размерах инфаркта 10-100 см². Прямая достоверная корреляционная связь между содержанием АФК⁺-клеток наблюдалась с тяжестью ИИ и размерами инсульта.

Ключевые слова: острый период ишемического инсульта, супероксиддисмутаза, реактивные формы кислорода.

ACTIVITY OF DIFFERENT SUBTYPES OF SUPEROXIDE DISMUTASE IN ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

N.R. Sokhor, S.I. Shkrobot, O.Y. Budarna, A.M. Musiienko

Abstract. 86 patients in the acute period of ischemic stroke (IS) were involved in a study of the activity of general SOD, intracellular (Cu,Zn-SOD), mitochondrial (Mn-SOD2) and numbers of white blood cells with a high content of intracellular reactive oxygen species (ROS⁺-cells). A reduction of activity of general SOD, Cu,Zn-SOD, Mn-SOD and increase of ROS⁺-cells number were detected. There was a reliable negative correlation between activity of general SOD, Mn-SOD and the number of ROS⁺-cells on the 1st day of IS. It was established that the activity of the general SOD, Cu,Zn-SOD, Mn-SOD and number of ROS⁺-cells depend on the severity of the IS and the infarct size. Credible negative correlations were found at the moderate and severe IS and infarct size 10-100 cm². A direct reliable correlation between the content of ROS⁺-cells and degree of the severity and size of the IS were observed.

Key words: acute period of ischemic stroke, superoxide dismutase, reactive oxygen species.

SHEE "I. Ya. Horbachevskiy State Medical University" (Ternopil)

Рецензент – проф. В.М. Пашковський

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 3 (71). – P. 147-151

Надійшла до редакції 12.05.2014 року

УДК 616.341-089-06+616.314.-77.

В.І. Струк

РЕЗУЛЬТАТИ ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ДЕНТИНУ ЗУБІВ ЛЮДИНИ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У роботі викладено результати електронно-мікроскопічних досліджень особливостей структури дентину зубів людини у віковому аспекті.

Ключові слова: електронно-мікроскопічне дослідження, дентин, дентинні каналці.

Вступ. Патологічне стирання твердих тканин зубів може бути детермінованим двома групами факторів: 1) різного генезу структурною неповноцінністю емалі та дентину; 2) впливом хімічних чинників та підвищеним оклюзійним навантаженням на зуби. Перша може бути зумовлена спадковою схильністю, ендокринною патологією тощо. Друга - це професійні шкідливості, особливості прикусу, функціональні перевантаження зубів, парафункції тощо.

Складна клінічна картина, що спостерігається при патологічному стиранні твердих тканин зубів, спонукає до глибокого аналізу та обґрунтування причин її виникнення, механізмів розвитку та прогнозу клінічного перебігу з позицій цілісного організму та структурно-функціонального стану його органів і систем. Для лікування патологічного стирання твердих тканин зубів сьогодні застосовується низка ортопедичних конструкцій, які передбачають той чи інший ступінь зашлифовування твердих тканин зубів. Разом з тим, протезування проводиться нерідко без урахування особливостей структури твердих тканин зубів при їх патологічному стиранні у віковому без застосування адекватних методів захисту відпрепарованих поверхонь при виготовленні ортопедичних конструкцій [1-5].

Мета дослідження. Визначити особливості структури дентину зубів при їх патологічному стиранні у віковому аспекті для розробки раціональних методів захисту відпрепарованих поверхонь при виготовленні ортопедичних конструкцій.

Матеріал і методи. Для вирішення поставлених завдань нами проведено електронно - мікроскопічне дослідження 30 зразків зубів (група А) людини різних вікових груп, видалених за клінічними показаннями. Підгрупу А.1 становили 10 зразків видалених зубів осіб 18-29 років, до підгрупи А.2 включено 10 зразків зубів осіб 30-44 років, підгрупу А.3 сформовано зразками зубів (n-10) осіб 45-59 років.

Електронно-мікроскопічне дослідження зразків проведено на базі державної установи «Інститут геохімії навколишнього середовища Національної академії наук України».

Результати дослідження та їх обговорення. Результати електронно-мікроскопічного дослідження продемонстрували відмінності будови дентину у віковому аспекті, причому найбільші відмінності спостерігалися в ділянках, прилеглих до емалево-дентинної межі.

Аналізуючи структурні відмінності дентину у віковому аспекті, слід зазначити, що в зразках зубів підгрупи А.1 спостерігалися ділянки незвапненої частини дентину, яка відповідала предентину (рис. 1). Основним компонентом предентину були пучки колагенових волокон. Ширина предентину коливалася від 10 до 50 мкм.

У зразках зубів підгрупи А.1 відмічалось, що стінки дентинних каналців утворені розташованими в різних напрямках колагеновими фібрилами та їх пучками, що взаємоперепліталися.

У дослідних зразках, віднесених до підгрупи дослідження А.2, переважно спостерігалось поперечне розташування колагенових структур по відношенню до осі дентинних каналців (рис. 2).

Також мала свої особливості будова дентину з боку пульпової камери у зразках різних підгруп дослідження. Як зображено на рис. 3 та 4, у припульпарному дентині дентинні каналці були прямими чи S- подібно зігнутими.

Отримані результати електронно-мікроскопічних досліджень вказували на відмінність ширини дентинних каналців плащового та припульпарного дентину. Так, діаметр каналців у підгрупі дослідження А.1 у зоні припульпарного дентину становив $5,1 \pm 0,3$, а біля дентино-емалевого сполучення – $3,4 \pm 0,2$ мкм. У зразках зубів підгрупи дослідження А.2. діаметр дентин-

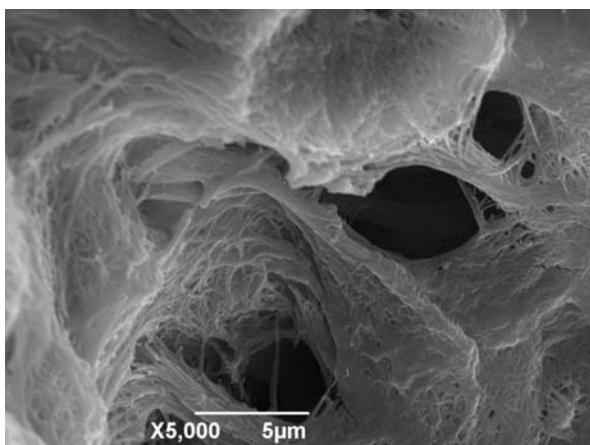


Рис. 1. Колагенова структура предентину. Широкі дентинні каналці. Електронограма $\times 5000$

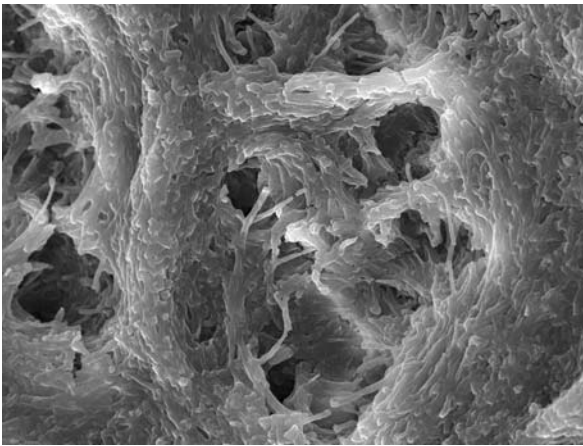


Рис. 2. Колагенова структура дентину зразків зубів підгрупи дослідження А.2. Електронограма $\times 3000$

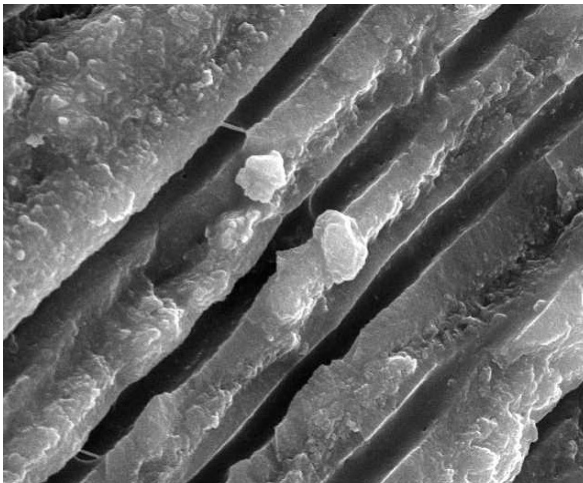


Рис. 4. Прямі дентинні каналці припульпарного дентину. Електронограма $\times 3000$

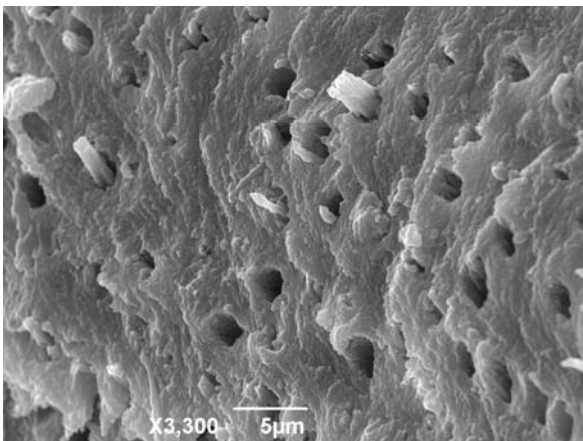


Рис. 6. Дентинні каналці на поперечному розколі зразка підгрупи А.2. Електронограма $\times 3300$

них каналців припульпарного дентину складав $4,7 \pm 0,5$ мкм, у ділянках біля дентино-емалевого сполучення діаметр дентинних каналців становив $2,3 \pm 0,2$ мкм. При дослідженні зразків зубів підгрупи А.3 визначено $3,9 \pm 0,2$ мкм та $1,1 \pm 0,2$ мкм відповідно.

Виявлено, що щільність каналців коронкової частини зубів підгрупи А.1 поблизу емалево-дентинної межі становила 28000 ± 160 на мм^2 , у

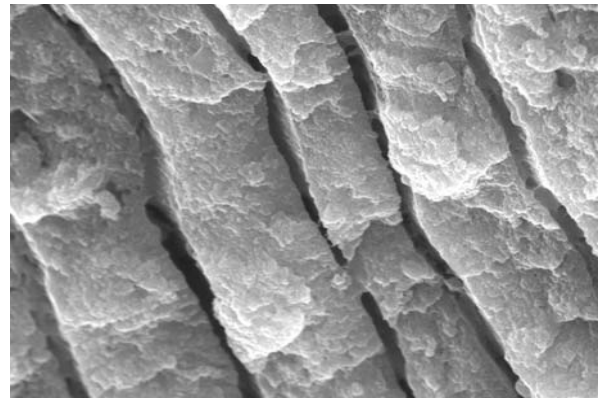


Рис. 3. S - подібні каналці припульпарного дентину. Електронограма $\times 7500$

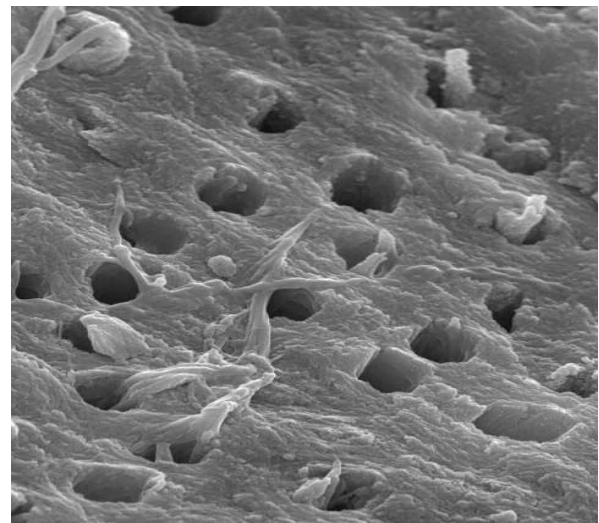


Рис. 5. Дентинні каналці на поперечному розколі зразка підгрупи А.1. Електронограма $\times 3300$

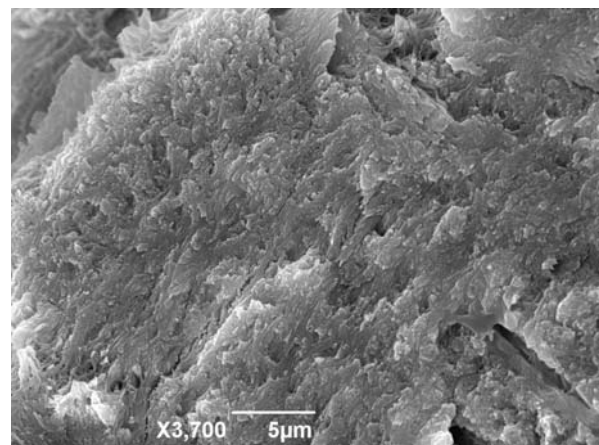


Рис. 7. Безструктурний замінний дентин. Електронограма $\times 3700$

центральної частини дентину – 33000 ± 140 на мм^2 та біля пульпи – 58000 ± 180 на мм^2 (рис. 5).

У зразках зубів підгрупи дослідження А.2 щільність становила біля емалево-дентинної межі – 19000 ± 167 на мм^2 , у центральних шарах – 27000 ± 150 на мм^2 , біля пульпи – 39000 ± 157 на мм^2 , а їх загальна площа на одиницю поверхні не перевершувала 5-6 % (рис. 6).

У зразках зубів підгрупи А.3 щільність дентинних каналців біля емалево-дентинної межі

становила 7000 ± 134 на мм^2 , у центральних шарах -16000 ± 153 на мм^2 , біля пульпи – 9000 ± 157 на мм^2 . Площа, що займали каналці на одиницю поверхні, сягала близько 2-3 %. Характерною особливістю зразків даної підгрупи була наявність в біляпульпарних ділянках хаотично розташованих колагенових волокон, що, на нашу думку, пов'язано з утворенням замісного безструктурного дентину (рис. 7).

Висновки

1. Результати електронно-мікроскопічного дослідження продемонстрували відмінності будови дентину зубів людини у віковому аспекті, причому найбільші відмінності спостерігалися в ділянках, прилеглих до емалево-дентинної межі, що проявлялося наявністю в підгрупі А.1 незвапненої частини дентину, яка відповідала предентину. Основним компонентом предентину визначалися пучки колагенових волокон.

2. Встановлені вірогідні відмінності ($p < 0,05$) щільності дентинних каналців зубів різних вікових груп на різній глибині від дентинно-емалевого сполучення, зокрема, кількість дентинних каналців на мм^2 площі поверхні зменшувалася в напрямку від пульпи до дентинно-емалевого сполучення з віком. Кількість дентин-

них каналців з віком зменшувалася за рахунок їх облітерації мінеральними речовинами, а діаметр дентинних каналців збільшувався в напрямку до пульпи зуба.

3. Отримані результати особливостей структури дентину зубів людини у віковому аспекті можуть бути використані при розробці раціональних засобів захисту відпрепарованих поверхонь при виготовленні зубних протезів на етапах ортопедичного лікування патологічного стирання твердих тканин зубів.

Література

1. Біда В.І. Патологічне стирання твердих тканин зубів та основні принципи його лікування: Навчально-методичний посібник / В.І.Біда. – К.: Київська правда, 2002. – 96 с.
2. Туати Б. Эстетическая стоматология и керамические реставрации / Б. Туати, П. Миара, Д. Нэтэнсон. – М.: Высшее Образование и Наука, 2004. – 449 с.
3. Біда В.І. Мостоподібні конструкції зубних протезів / В.І. Біда, М.О. Павленко, О.В. Біда / Навчальний посібник. – Львів: ГалДент, 2007. – 84 с.
4. Калашников Д.В. Стан твердих тканин і пульпи зубів при незнімному протезуванні / Д.В. Калашников, М.Д. Король // Галиц. лікар. вісник. – 2005. – Т. 12, № 1. – С. 37-40.
5. Шиллинбург Г. Основы несъемного протезирования / [Г. Шиллинбург, С. Хобо, Л. Уитсетт и др.]. – М.: Квинтэссенция, 2008. – 566 с.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЕНТИНА ЗУБОВ ЧЕЛОВЕКА В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

В.И. Струк

Резюме. В работе изложены результаты электронно-микроскопических исследований особенностей структуры дентина зубов человека в возрастном аспекте.

Ключевые слова: электронно-микроскопическое исследование, дентин, дентинные каналцы.

THE RESULTS OF ELECTRON MICROSCOPIC STUDY OF STRUCTURAL FEATURES OF THE HUMAN DENTIN IN AGE ASPECT

V.I. Struk

Abstract. The paper presents the results of electron microscopic study of structural features of the human dentin in age aspect.

Key words: electron microscopic study, dentin, dentinal tubules.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 152-154

Надійшла до редакції 09.09.2014 року

УДК 616.12-009.72-02:616.223-007.272-06]-036.1-08

*В.К. Тащук, Т.М. Амеліна, О.С. Полянська, О.І. Гулага***ОКРЕМІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ:
ОЦІНКА РИЗИКУ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ
ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ З ХОЗЛ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Досліджено вплив карведилолу на показники легеневої вентиляції у хворих на стабільну стенокардію в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень і доведено доцільність його призначення в період стійкої ремісії супутньої патології.

Ключові слова: стабільна стенокардія, хронічне обструктивне захворювання легень, карведилол.

Вступ. Питання призначення β -адреноблокаторів (β -АБ) хворим із поєднаною серцево-судинною та легеневою патологією не втрачає актуальності. Знову і знову постає питання кардіоселективності, чітких протипоказів до призначення даної групи препаратів, можливих побічних ефектів і цільової дози препарату. На сьогодні основними показами до призначення β -АБ є артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця (ІХС), аритмії, синдром подовженого QT [2]. У численних рандомізованих контрольованих дослідженнях продемонстровано, що призначення β -АБ хворим, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ), зменшує вірогідність смерті (у першу чергу, раптової) і знижує ризик повторного ІМ. Єдиним протипоказом щодо призначення β -АБ хворим із коморбідним перебігом серцево-судинної та легеневої патології є бронхіальна астма. У сучасній медицині питання призначення даної групи препаратів хворим із поєднаним перебігом аналізувалося неодноразово: доведено [1, 5], що використання β -АБ хворим зменшує смертність внаслідок кардіальних причин на 15-43 %. У ретроспективному дослідженні P. Short і співав. призначення β -АБ призводило до покращення виживання на 22 % та зменшення потреби в глюкокортикоїдах і кількості госпіталізацій через загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) [3]. Особливої актуальності набувають дослідження з використанням при даних станах препаратів, що мають некардіоселективний вплив і комбіновану дію (небіволлол, карведилол). Так, у дослідженні COLA II вивчалася переносимість карведилолу залежно від віку пацієнта, рекомендованою вважали дозу 6,25 мг 2 рази на добу. В європейському дослідженні CIBIS_ELD проводилося порівняння біспрололу і карведилолу в осіб літнього віку і за 12 тижнів спостереження не виявлено відмінностей за частотою побічних ефектів [4].

Мета дослідження. Оцінити вплив $\beta_{1,2\alpha 1}$ -адреноблокатора карведилолу на стан легеневої вентиляції у хворих із поєднаним перебігом стабільної стенокардії напруження та хронічного обструктивного захворювання легень.

Матеріал і методи. Для реалізації поставленої мети за допомогою сучасних біохімічних та

інструментальних методів дослідження обстежено 111 хворих на ІХС зі стабільною стенокардією (СС) напруження II-III функціонального класу. Середній вік пацієнтів становив (56,1 \pm 0,76) років. Чоловіків було - 103, жінок - 8. Включення пацієнтів із ХОЗЛ до груп, що аналізувалися, проведено скринінговим методом серед осіб, які надійшли до стаціонару й були відібрані випадковим способом. Для вивчення ефективності запропонованого лікування всі обстежені розподілені на чотири групи: 1-ша група складалася з 30 хворих на СС без супутньої патології з боку органів дихання, яким проводили основну терапію (антитромбоцитарну, ліпідзнижувальну) (наказ МОЗ України № 436 від 3.07.2006 року «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія») і метопрололу сукцинат у середній добовій дозі 50 мг; 2-га – 33 хворих на СС без ХОЗЛ, у комплексне лікування яких на тлі основної терапії включено карведилол у дозі 12,5 мг на добу замість метопрололу сукцинат; 3-тя – 20 хворих на СС у поєднанні з ХОЗЛ, котрі отримували основну терапію та метопрололу сукцинат у середній добовій дозі 50 мг; 4-та група – 28 хворих на СС із супутнім ХОЗЛ, яким на тлі основної терапії замість метопрололу сукцинат включено карведилол. Тип і ступінь вираженості порушень функції зовнішнього дихання (ФЗД) оцінювали за показниками життєвої ємності легень вдиху (ЖСЛвд), форсованої ЖСЛ (ФЖСЛ), об'єму форсованого вдиху за першу секунду (ОФВ1), середньої (СОШ 25-75 %) та максимальних об'ємних швидкостей вдиху 25 % ЖСЛ (МОШ 25 %), 50 % ЖСЛ (МОШ 50 %), 75 % ЖСЛ (МОШ 75 %), максимальної вентиляції легень (МВЛ). В обстежених пацієнтів діагностовано ХОЗЛ I-II стадії, яке на момент обстеження відповідало повній ремісії.

Математична обробка отриманих даних проводилася з використанням варіаційного статистичного аналізу на IBM PC Pentium IV. Достовірність змін варіацій у динаміці лікування в разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках – за непараметричним парним Т-критерієм Уїлкоксона.

Кожен пацієнт дав письмову згоду на проведення дослідження з дотриманням основних по-

ложень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Результати дослідження та їх обговорення. У групах пацієнтів зі СС без супутньої патології показники ФЗД до та після запропонованих схем лікування відповідали належним величинам і не зазнали вірогідних змін (табл.).

У результаті проведеного лікування в пацієнтів 3-ї групи відмічено статистично недостовірне покращення показників ФЗД. Так, ЖЄЛвд зростає на 2,6 %, МВЛ – на 2,8 %, ФЖЄЛ – на 3,1 %, ОФВ1 – на 2,7 %, СОШ25-75 – на 2,9 %. МОШ на рівні великих бронхів збільшилась на 3,6%, на рівні середніх бронхів – на 2,2 % та рівні дрібних бронхів – на 6,2 %.

Значний інтерес становили параметри ФЗД саме при призначенні запропонованого нами на фоні базової терапії $\beta_1,2\text{-}\alpha_1$ -адреноблокатора пацієнтам із поєднаною патологією СС і ХОЗЛ. На фоні терапії карведилолом встановлено покращення показників спірограми. Так, показник ЖЄЛвд збільшився на 2,0 %, ФЖЄЛ – на 6,5 %, МВЛ – на 2,6 %. Внаслідок проведеного лікування зростає показників ОФВ1, СОШ25-75, МОШ25 ($p<0,05$), МОШ50, МОШ75 вказує на незначне покращення бронхіальної прохідності на 1,5; 1,5; 6,4; 3,5 та 4,5 % відповідно.

Обов'язковою умовою є використання цього препарату при повній ремісії ХОЗЛ легкого та середнього ступеня тяжкості. Доза препарату в даній категорії пацієнтів підбирається індивідуально, починаючи з мінімальної, але не більше 12,5 мг на добу. Окремо хочемо зазначити, що під час проведеного лікування в жодному випадку не бу-

ло загострення ХОЗЛ. Вірогідної різниці між показниками ФЗД, крім МОШ25, у пацієнтів при призначенні карведилолу та β -блокатора основної терапії метопрололу сукцинат не встановлено. Позитивний вплив запропонованого нами лікування зумовлений наступними патогенетичними змінами. Завдяки комбінованим α, β -блокуючим властивостям карведилол чинить кардіопротекторний і вазодилатуючий вплив, сприяє гемодинамічному розвантаженню серця, збільшенню перфузії скелетної мускулатури, зменшенню гіпертрофії міокарда. Карбазольна група препарату блокує вільні радикали, яким належить вагома роль у формуванні дисфункції ендотелію, запальних змін, гемодинамічних зрушень, як наслідок – покращання мікроциркуляції, зменшення гіперчутливості бронхів, нормалізація мукоциліарного транспорту, зниження набряку слизової оболонки бронхів.

Формування ендотеліальної дисфункції підтверджено навіть у хворих з легким перебігом ХОЗЛ, а також в активних курців без розладів вентиляції [1]. Аналізуючи результати власних досліджень зазначимо, що дисфункція ендотелію відіграє провідну роль у формуванні патогенетичних зрушень при поєднаному перебігу ІХС і ХОЗЛ, підтвердженням чого є вірогідне зростання рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1). Як відомо, ЕТ-1 синтезується також ендотеліальними клітинами легневих судин та епітеліальними клітинами бронхів, поряд із вазоконстрикцією легневих судин, викликає тривалу бронхоконстрикцію, стимулює розвиток фіброзу субепітеліального шару стінки бронхів і утворення хемоатрактанту для лейкоцитів. Оскільки доведено, що карведилол покращує функціональний стан ендотелію через зниження рівня ЕТ-1, відповідно й чинить позитивний вплив на стан бронхіальної прохідності.

Таблиця

Показники функції зовнішнього дихання в обстежених пацієнтів до та після проведеного лікування ($M \pm m$)

Показники ФЗД, % від належної величини	3-тя група (n=20)		4-та група (n=28)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЖЄЛ вд	73,7±1,8	76,3±3,4	74,5±5,6	76,5±2,7
МВЛ	62,8±4,3	65,6±5,1	64,1±7,5	66,7±7,7
ФЖЄЛ	78,6±3,1	81,7±4,7	78,5±5,2	79,6±4,8
ОФВ1	64,8±1,9	67,5±2,2	65,1±2,0	66,6±3,1
СОШ25-75	53,9±5,5	56,8±2,1	56,3±10,4	57,8±10,4
МОШ25	56,5±3,5	60,1±4,01	56,8±1,4	63,2±1,7*
МОШ50	53,2±6,04	55,4±2,5	55,9±10,5	59,4±9,9
МОШ75	44,5±5,98	50,7±6,7	47,5±10,5	51,95±10,4

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з 3-ю групою після лікування ($p<0,05$)

Висновок

Покращання легеневої вентиляції у хворих на стабільну стенокардію із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень I-II стадії в період стійкої ремісії дозволяє використовувати в комплексній терапії бета-адреноблокатор карведилол.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження основних патогенетичних механізмів дестабілізації перебігу стабільної стенокардії сприятиме адекватному підбору медикаментозної корекції виявлених зрушень та зменшенню розв'язку кардіальних подій.

Література

1. Воронков Л.Г. Бета-блокаторы в свете новых рекомендаций по лечению хронической сердечной недостаточности / Л.Г. Воронков // Здоров'я України. – 2013. – № 4. – С. 17-18.

2. Радченко А.Д. Почему мы боимся назначать бета-адреноблокаторы при артериальной гипертензии? / А.Д. Радченко // Укр. кардіол. ж. – 2013. – № 4. – С. 66-90.
3. Association of beta-blocker use and selectivity with outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease (from OPTIMIZE-HF) / R.J. Mentz, D. Wojdyla, M. Fiuzat [et al.] // Amer. J. of Cardiol. – 2013. – Vol. 111, № 4. – P. 582-587.
4. Association of chronic lung disease with treatments and outcomes in patients with acute myocardial infarction / J.R. Enriquez, J.A. Lemos, S.V. Parikh [et al.] // Am. Heart J. – 2013. – Vol. 165, № 1. – P. 43-49.
5. β -blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease / F.H. Rutten, N.P. Zuithoff, E. Hak [et al.] // Arch. intern. med. – 2010. – Vol. 170, № 10. – P. 880-887.

ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ: ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ СОВМЕСНОМ ТЕЧЕНИИ С ХОБЛ

В.К. Тащук, Т.Н. Амелина, О.С. Полянская, О.И. Гулага

Резюме. Исследовано влияние карведилола на показатели легочной вентиляции у больных на стабильную стенокардию в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и доказано целесообразным его назначение в период стойкой ремиссии сопутствующего заболевания.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, хроническая обструктивная болезнь легких, карведилол.

SOME ASPECTS OF STABLE ANGINA TREATMENT: RISK OF COMPLICATIONS ASSESSMENT IN A COMBINED COURSE WITH COPD

V.K. Tashchuk, T.N. Amelina, A.S. Polianska, O.I. Hulaga

Abstract. The effect of carvedilol on indices of pulmonary ventilation in patients with stable angina in combination with chronic obstructive pulmonary disease and the expediency of its function during stable remission comorbidity has been studied.

Key words: Stable angina, chronic obstructive pulmonary disease, carvedilol.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.А. Плеш

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 155-157

Надійшла до редакції 11.09.2014 року

УДК 616.151:618.14-005.1-055.25-085:582.998.16

А.Г. Ходан

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ АГРЕГАТНОГО СТАНУ КРОВІ У ДІВЧАТОК ІЗ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Вивчено вплив комплексного лікування з використанням настоянки арніки гірської та мефенамінової кислоти на показники тромбоцитарно-судинного, загального гемокоагуляційного потенціалу крові, систему фібринолізу, стан ейкозаноїдної регуляції первинного гемостазу в дівчаток із пубертатними матковими кровотечами. Впровадження запропонованої нами комплексної схеми лікування дівчаток з ановуляторними

пубертатними матковими кровотечами прискорює регресію симптомів захворювання, знижує тривалість та інтенсивність кровотечі, скорочує термін лікування.

Ключові слова: пубертатні маткові кровотечі, арахідонат, агрегатний стан крові, настоянка арніки гірської, мефенамінова кислота.

Вступ. За останні десятиліття на тлі гінекологічної патології в дівчаток, частота якої постійно зростає, різко збільшилося також порушення менструальної функції, які спостерігаються близько в 40-42 % хворих цього віку [1, 2]. Незважаючи на тривалу історію вивчення, проблема маткових кровотеч пубертатного віку (МКПВ), як і раніше, залишається актуальною та викликає увагу не тільки дитячих гінекологів, але також лікарів інших спеціальностей [5]. Крім того, спостерігається чітка тенденція до затяжного перебігу даної патології з частими рецидивами [3, 6]. Ця проблема має велике соціальне значення, оскільки МКПВ є причиною втрати працездатності і безсумнів негативно впливає на майбутню репродуктивну здатність пацієнток. Рання діагностика та своєчасна, патогенетично-обґрунтована терапія маткових кровотеч сприяє збереженню репродуктивного здоров'я у 75-93 % пацієнток [4, 7].

Вибір методу лікування пацієнток з МКПВ повинен бути комплексним, патогенетичним та індивідуальним. Лікування дівчаток із МКПВ повинно бути направлене на забезпечення гемостазу і регуляцію менструального циклу, а також корекцію фізичного та психічного статусу пацієнток і профілактику рецидивів недуги.

Мета дослідження. Вивчити ефективність використання настоянки арніки гірської та мефенамінової кислоти для корекції порушень агрегатного стану крові, фібринолізу, показників внутрішньосудинної коагуляції та змін метаболізму арахідонату при пубертатних маткових кровотечах.

Матеріал і методи. Дослідження метаболізму арахідонату та системи регуляції агрегатного стану крові проводилось у 90 дівчаток на момент гемостазу із пубертатними матковими кровотечами, які перебували на стаціонарному лікуванні в гінекологічному відділенні клінічного пологового будинку №1 м.Чернівці. Для визначення рівня простагландинів у хворих, кров збирали вранці натще з ліктьової вени в охолоджені пробірки з трилоном Б. Одразу після взяття, кров центрифугували при 3000 об/хв протягом 30 хв для отримання плазми. Плазму розфасовували в стерильні одноразові пластикові пробірки та заморожували

при -30 °С. Концентрації в плазмі крові простагландину E₂ (ПГЕ₂), простагландину F_{2a} (ПГФ_{2a}), 6-кето-ПГФ_{1a} та тромбоксану B₂ (Т_xB₂) визначали радіоімунологічно за допомогою наборів реактивів фірми "Amershan" (Англія), екстракцію проводили на колонках C₂ або C₈"Amprer" (Англія), етилацетатом з радіометрією проб на комплексах апаратури "Гама-1" і "Гама-12". Для вивчення агрегатного стану крові як стабілізатор використовували 3,8 % розчин цитрату натрію (1:9). Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів (В.П. Мищенко и соавт., 1980), а також за індексом спонтанної агрегації тромбоцитів (A. Tacolla et al., 1980). Загальний коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації плазми, протромбіновий та тромбіновий час, активований парціальний тромбопластиновий час), фібринолітичну активність плазми, потенційну активність плазміногена, рівень фібриногену у плазмі, активність антитромбіну III, концентрацію розчинних комплексів фібрин-мономерів у крові та продуктів деградації фібрин/фібриногену в сечі, а також урокіназну активність сечі визначали за допомогою реактивів науково-виробничої фірми "Simko-Ltd", Львів. Контрольну групу склали 20 дівчаток із фізіологічним перебігом менструального циклу. Статистична обробка матеріалів проводилась за допомогою комп'ютерних програм "Excel-2010" та "STATISTICA 9.0" (Statsoft, Inc.), „Biostatistics v.4.03 for Windows".

Результати дослідження та їх обговорення. На підставі встановлених клінічних змін та виявлених порушень у системі метаболізму арахідонової кислоти, системах первинного і коагуляційного гемостазу, фібринолізу, змін внутрішньосудинної гемокоагуляції та даних літератури щодо застосування настоянки арніки гірської як крово-спинного, протизапального, спазмолітичного, капіляррозміцнюючого, антиоксидантного, мембрано-стабілізуючого, гепатопротекторного, імуностимулювального засобів розроблений патогенетично-обґрунтований комплекс лікувальних заходів із використанням настоянки арніки гірської та мефенамінової кислоти для корекції

порушень агрегатного стану крові, фібринолізу, показників внутрішньосудинної коагуляції та змін метаболізму арахідонату при пубертатних маткових кровотечах.

Для відображення ефективності запропонованого нами способу комплексного лікування ановуляторних маткових кровотеч досліджувана нами когорта пацієнток методом простої рандомізації розподілена на наступні групи: перша - 45 дівчаток, які отримували звичайне стандартне лікування (утеротонічні препарати (окситоцин), препарати, які підвищують контрактильну здатність міометрія (кальцію глюконат, АТФ, кокарбоксілаза, мексамін), засоби, які стимулюють коагуляційний потенціал крові (дицинон, транексанова кислота), фізіотерапія (ендоназальний електрофорез кальцію, магнітотерапія, рефлексотерапія), вітамінотерапія (аскорбінова кислота, рутин, вітамін Е, вітамін К, вітаміни групи В), друга - 45 дівчат із пубертатними матковими кровотечами, яким поряд із стандартним лікуванням отримували настоянку арніки гірської по 30 крапель за 15-20 хв до прийому їжі на молоці тричі на день упродовж семи днів та мефенамінову кислоту (по 250мг тричі на день після прийому їжі під контролем коагулограми).

Аналізуючи вплив на загальний коагуляційний потенціал крові запропонованого нами комплексного лікування з використанням настоянки арніки гірської та мефенамінової кислоти, встановлено, що час рекальцифікації зменшувався на 5,15 %, порівнянно з традиційним лікуванням ($p > 0,05$) і був на 13,68 % меншим за контрольні дані ($p < 0,001$). Протромбіновий час незначно збільшився ($p > 0,05$) і на 5,33 % був меншим за контроль ($p < 0,001$). Тромбіновий час збільшувався на 6,78 % порівнянно з типовим лікуванням ($p < 0,01$) і залишався в 1,75 раза вищим за дані ($p < 0,001$) контролю. Концентрація фібриногену в плазмі крові практично не змінювалась ($p > 0,05$) і відповідала контрольному рівню ($p > 0,05$). Відсоток адгезивних тромбоцитів збільшувався в порівняльних групах на 23,47 % ($p < 0,001$) і в 1,49 раза перевищував контрольні дані ($p < 0,001$). При порівнянні індексу спонтанної агрегації тромбоцитів встановлено, що він у групі дівчаток, які приймали настоянку арніки гірської та мефенамінову кислоту збільшується на 38,96 % ($p < 0,001$), проте все ж на 9,70 % був нижчий, ніж у контрольній групі ($p > 0,05$). Активність антитромбіну III збільшувалася на 7,26 % ($p > 0,05$), але залишалася дещо нижчою за контрольні дані.

Комплексний вплив настоянки арніки гірської та мефенамінової кислоти на фібринолітичну активність плазми крові хворих з пубертатними матковими кровотечами характеризувався наступними параметрами: сумарна фібринолітична активність плазми зменшувалася у 2,02 раза порівняно з типовим лікуванням ($p < 0,01$) і була в 1,85 раза меншою за дані контролю ($p < 0,001$). Неферментативна фібринолітична активність плазми збільшувалася на 6,10 % ($p > 0,05$) і на 17,14% бу-

ла вищою за контрольні ($p > 0,05$) величини. Інтенсивність ензиматичного лізису фібрину знижувалась у 2,42 раза ($p < 0,001$) і була у 2,23 раза нижчою від контрольних ($p < 0,001$) даних. Потенційна активність плазміногена також зменшилася на 8,51 % ($p < 0,02$) і практично дорівнювала контролю ($p > 0,05$). Рівень Хагеман-залежного фібринолізу знизився на 3,80 % ($p > 0,05$) і майже дорівнював показникам контрольних ($p > 0,05$) даних. Урокіазна активність сечі зменшилася на 30,36 % ($p < 0,001$) і була в 1,22 раза нижчою, ніж у контролі ($p < 0,001$). Рівень антиплазмінів у плазмі крові зменшився на 10,99 % ($p < 0,001$) і був лише на 2,91 % меншим за контрольні дані.

При дослідженні впливу настоянки арніки гірської та мефенамінової кислоти на критерії внутрішньосудинної гемокоагуляції у хворих із ановуляторними пубертатними матковими кровотечами нами встановлено, що концентрація розчинних комплексів фібрин-мономера в плазмі знижувалася в 1,46 раза ($p < 0,001$) та на 21,68 % була нижчою за показники в контрольній групі ($p > 0,05$).

Вміст у сечі продуктів деградації фібрин/фібриногену при застосуванні запропонованої схеми лікування знижувався в 1,74 раза ($p < 0,001$) і практично досягав контрольних ($p > 0,05$) величин. Активність фібринстабілізуючого фактору незначно підвищувалася ($p > 0,05$) і не відрізнялась від контрольних ($p > 0,05$) даних.

Після запропонованої нами патогенетичної схеми лікування встановлено, що рівень ПГЕ₂ у дівчат з ановуляторними пубертатними матковими кровотечами зменшився в 1,48 раза (відповідно: $587,40 \pm 13,76$ пг/100 мл та $396,44 \pm 5,69$ пг/100 мкл; $p < 0,001$). Аналогічні зміни спостерігалися при дослідженні рівнів простагландинів F_{2a} та 6-кето-ПГF_{1a}. Так, рівень ПГF_{2a} зменшився в 1,22 раза ($241,30 \pm 5,41$ пг/100 мкл у групі дівчаток із пубертатними матковими кровотечами та $198,45 \pm 5,23$ пг/100 мл після проведеного курсу лікування, $p < 0,001$), проте залишався на 19,55 % вищим, ніж у практично здорових дівчаток. Рівень 6-кето-ПГF_{1a} у плазмі крові зменшився в 1,39 раза (відповідно: $222,90 \pm 4,20$ пг/мл та $160,43 \pm 3,57$ пг/мл, $p < 0,001$). Рівень T_xB₂ вірогідно не відрізнявся від показників, що визначалися до лікування ($103,00 \pm 3,73$ пг/мл та $102,17 \pm 2,01$ пг/мл відповідно; $p > 0,05$), проте на 49,28 % був вищим за контрольні показники ($p < 0,001$).

Висновки

1. Таким чином, вивчення клінічної ефективності запропонованої нами схеми комплексного лікування ановуляторних маткових кровотеч пубертатного віку дало змогу нам констатувати:

2. Прослідковується позитивний вплив комплексного лікування на показники тромбоцитарно-судинного, загального гемокоагуляційного потенціалу крові, систему фібринолізу, стан ейкозаноїдної регуляції первинного гемостазу, що в кінцевому результаті призводить до нівелювання

симптомів хронічного ДВЗ-синдрому у хворих із даною патологією.

3. Впровадження запропонованої нами комплексної схеми лікування дівчаток з ановуляторними пубертатними матковими кровотечами прискорює регресію симптомів захворювання, знижує тривалість та інтенсивність кровотечі, скорочує термін лікування.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується проведення досліджень впливу настоянки арніки гірської та мефенамінової кислоти на профілактику рецидивів пубертатних маткових кровотеч.

Література

1. Веселова Н.М. Маточные кровотечения пубертатного периода / Н.М. Веселова // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2006. – Т. 5, № 5. – С. 68-75.
2. Вовк И.Б. Новые возможности коррекции гинекологических заболеваний и нарушений полового развития у девочек и девушек / И.Б. Вовк, В.Ф. Петербургская // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 4. – С. 174-176.
3. Вплив лікування дівчат із пубертатними матковими кровотечами на стан їх репродуктивного здоров'я, якість життя та шляхи вирішення медико-соціального значення цих технологій / В. Подольский, І. Вовк, В. Петербурзька [та ін.] // Здоровье женщины. – 2009. – № 3. – С. 149-151.
4. Дифференцированный подход к терапии дисфункциональных маточных кровотечений у подростков / Н. Пасман, Е. Снисаренко, А. Теплицкая [и др.] // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 202-204.
5. Уварова Е.В. Принципы междисциплинарного решения проблемы маточных кровотечений пубертатного периода / Е.В. Уварова, Н.М. Веселова // Вопр. современ. педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 76-79.
6. Dangal G. Dysfunctional uterine bleeding and its management strategy / G. Dangal // The Internet J. of Gynecology and Obstetrics. – 2005. – Vol. 4, № 1. – P. 39.
7. Espindola D. Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia / D. Espindola, K.A. Kennedy, E.G. Fischer // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 2007 Dec. – Vol. 34 (4). – P. 717-737.

КОРРЕКЦІЯ НАРУШЕНЬ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯННЯ КРОВІ У ДЕВОЧЕК С МАТОЧНИМИ КРОВОТЕЧЕННЯМИ ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА

А.Г. Ходан

Резюме. Изучено влияние комплексного лечения с использованием настойки арники горной и мефенаминовой кислоты на показатели тромбоцитарно-сосудистого, общего гемокоагуляционного потенциала крови, систему фибринолиза, состояние ейкозаноидной регуляции первичного гемостаза у девочек с пубертатными маточными кровотечениями. Внедрение предложенной нами комплексной схемы лечения девочек с ановуляторными пубертатными маточными кровотечениями ускоряет регрессию симптомов заболевания, снижает длительность и интенсивность кровотечения, сокращает срок лечения.

Ключевые слова: пубертатные маточные кровотечения, арахидонат, агрегатное состояние крови, настойка арники горной, мефенаминовая кислота.

CORRECTION OF BLOOD AGGREGATION DISTURBANCES IN GIRLS WITH UTERINE BLEEDINGS AT THE AGE OF PUBERTY

A.H. Khodan

Abstract. We have studied the effect of combined treatment with the use of Arnica montana tincture and mefenamic acid on the characteristics of platelet-vascular and general hemocoagulation potential of the blood, system of fibrinolysis and eicosanoid regulation of primary hemostasis in girls with uterine bleedings at the age of puberty. The implementation of our scheme of combined treatment of girls with anovulatory uterine bleedings at the age of puberty, accelerates regression of disease symptoms, reduces the duration and intensity of bleeding and reduces the duration of treatment.

Key words: pubertal uterine bleeding, arachidonate, blood aggregation, Arnica montana tincture, mefenamic acid.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – д. мед. н. І.В. Каліновська

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 158-160

Надійшла до редакції 21.10.2014 року

УДК 616.36-002:616.12-008.331.1+616.839-039.31]:611-018.74

*O.S. Khukhlina, A.A. Antoniv, Y.I. Voytkovich***THE INFLUENCE OF FACTORS OF THE HEMOSTASIS, FIBRINOLYSIS AND PROTEOLYSIS SYSTEMS UPON THE DEVELOPMENT AND PROGRESSING OF SOMATOFORM VEGETATIVE DYSFUNCTION AND ESSENTIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC ACALCULOUS CHOLECYSTITIS**

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Abstract. The article presents the data concerning various chains of the blood coagulative system, anticoagulative blood activity, fibrinolysis and systemic plasma proteolysis in correlation with hemorheological parameters with comorbid chronic acalculous cholecystitis (CAC) and somatoform vegetative dysfunction (SVD) or essential hypertension (EH). The objective of the work is to deter-

mine reliable mechanisms of progressing these diseases and elaborate the ways to correct disorders found.

Key words: chronic acalculous cholecystitis, somatoform vegetative dysfunction, essential hypertension, fibrinolysis, proteolysis.

Introduction. Essential hypertension (EH) remains the main health problem in the majority of the world countries due to its influence upon mortality and morbidity rates, considerably decreasing ability of the population to work [2, 5]. Occurrence of EH increases with age and constitutes about 44 % in individuals of 40-60 years, and practically 60 % among those older than 70 [1]. At the same time, the number of young people with EH has increased substantially lately [4]. Considering the aforementioned, the problem of learning and supplementing pathogenesis of EH against accompanying pathology, detecting new, previously unknown links and mechanisms of its progressing remains always topical.

Premorbid period of EH is more frequently realized through somatoform vegetative dysfunction (SVD) being one of the links of the "cardio-vascular continuum" [2, 3], stipulating the necessity to study the conditions of its occurrence, causes of formation and progression.

The diagnosis of SVD assumes vegetative dysfunction of the gastrointestinal tract (GIT), development of various types of gallbladder dysfunction (GD) and bile ducts dysfunction (BDD) in particular, which are widely spread functional diseases of the biliary tract and found among the population with the frequency from 5 to 20 %, at the same time being predictors of the development of chronic acalculous cholecystitis (CAC) and cholecystolithiasis (CCL) [7, 8, 9].

Objective. to study the peculiarities of links of the blood coagulative system, anticoagulative blood activity, fibrinolysis and systemic plasma proteolysis with comorbid course of CAC and SVD or EH, and to find possible mechanisms of progressing these diseases.

Materials and methods. To realize these tasks 138 patients with CAC and comorbid SVD were examined. Depending on the variant of SVD all the patients with CAC were divided into three groups: the 1st group – 31 patients with CAC and SVD by hypertensive type (hyperTT); the 2nd group – 35 patients with CAC and SVD by hypotensive type (hypoTT) and the 3rd one – 22 patients

with CAC and cardiac neurosis (CN). The 4th group included 40 individuals with II stage EH. The control group contained 30 practically healthy individuals of a corresponding age.

Blood for biochemical tests was taken from the ulnar vein in the morning on empty stomach. To study the regulation system of blood aggregative condition it was collected into silicon tubes using 3,8 % sodium citrate solution as a stabilizer in the ration of 1:9. General coagulative blood potential was determined by prothrombin time index (PTI), fibrinolytic plasma activity (FPA), potential plasminogen activity, fibrinogen content in the blood plasma, antithrombin III activity, factor XIII activity were detected by means of the sets of reagents of the „DanushLtd” (Lviv) according to N.Tits methods. With the use of reagents of this firm the condition of enzymatic and non-enzymatic fibrinolysis, proteolytic activity of blood plasma was studied using nitroalbumin (intensity of nitroalbumin lysis), nitrocasein (intensity of nitrocasein lysis), nitrocol (intensity of nitrocol lysis). The material was processed statistically by means of parametric and non-parametric methods of variational statistics.

Results. The analysis of the examination of the coagulative hemostasis 2nd phase showed that PTI of the second group patients (Table 1) was 21,9 % lower than that of practically healthy individuals ($p < 0,05$). At the same time, PTI in patients of the 1st, 3rd and 4th groups was characterized by the tendency to increasing which was indicative of the risk of hypercoagulative syndrome formation ($p > 0,05$). Examination of the 3rd phase of coagulative hemostasis by the content of fibrinogen in the blood is indicative of the fact that this index was reliably low in all the groups: patients of the 1st group – on 34,4%, 2nd group – on 48,8 %, 3rd – on 26,6 % ($p_{1-3} < 0,05$), except the 4th group where it increased on 31,3 % ($p < 0,05$) and reliably differed in comparison between groups ($p < 0,05$). Increased content of fibrinogen in patients with CAC and EH is indicative of the formation of hypercoagulative syndrome. Decreased fibrinogen content in the blood of patients with CAC and SVD

is indicative either of insufficient synthesis of I sedimentation blood factor in the liver (although, the liver functional state in the patients examined was within the norm), or activation of the hemostasis system in response to inflammation promoting the development of condition of hypercoagulation, formation of minute clots on the walls, and involvement of a considerable amount of fibrinogen in the process.

Analysis of the blood anticoagulative potential found decreased activity of AT-III in the 1st, 3rd and 4th groups with maximal reduction in the 3rd and 4th groups – on 21,3 % and 29,7 % respectively ($p < 0,05$) as compared with the group of practically healthy people. But reduced activity of AT-III in the 1st group was not reliable ($p > 0,05$), and in the 2nd group this index was the tendency to increasing ($p > 0,05$). AT-III is a component of the anticoagulative system and the factor inhibiting proteolysis and fibrinolysis. Total enzymatic activity (TEA) of the blood plasma in patients from the 1st and 3rd groups was reliably lower than those control indices: in the 1st group – on 13,5 %, in the 3rd group – on 31,8 % ($p < 0,05$). In the second group of patients TEA of the blood plasma was not considerable – on 11,2 % ($p < 0,05$), which is indicative of the activation of the balance maintaining compensatory mechanisms in the hemostasis system of this group of patients. TEA inhibition in the 1st, 3rd and 4th groups of patients occurred due to enzymatic fibrinolytic activity (EFA) of the blood plasma decrease: in comparison with the control group this index was reliably lower in the 1st group of patients – on 32,5 %, in the third group – on 66,7 %, in the 4th one – on 48,3 %, while in the 2nd group insufficient reliable inhibition of EFA was found – on 16,7 % ($p_{1-4} < 0,05$). At the same time, non-enzymatic fibrinolytic activity (NEFA) of the blood plasma in all the groups of patients increased as NEFA parameters in all the groups were higher as compared with the group of practically healthy individuals in 1,4, 1,9 and 1,6, 1,6 times respectively ($p_{1-4} < 0,05$). That is, in the second group of patients NEFA achieved a compensatory maximal intensity ($p < 0,05$). At the same time, Hagemann-dependant fibrinolysis reliable decrease was found: in the 1st group – in 1,6 times, in the 2nd one – in 1,2 times, in the 3rd and 4th groups it was twice lower ($p_{1-4} < 0,05$) as compared with the group of practically healthy individuals and reliable difference between the 2nd and 3rd, 2nd and 4th groups ($p < 0,05$). This fact is indicative of one of the causes of EFA inhibition in all the groups. At the same time, the analysis of potential plasminogen activity (PPA) index reflects the mechanisms of increasing NEFA in the patients examined: thus, PPA in patients of the 1st group changed unreliably, but in the patients of the 2nd and 3rd groups PPA increased reliably on 19,7 % and 16,9 % respectively ($p < 0,05$) (Table 1).

Fibrin-stabilizing factor activity in the 1st and 2nd groups of patients changes unreliably, and in the 3rd and 4th groups – decreased on 24,8 % and 33,7 % respectively ($p < 0,05$) (Table 1), which is indicative of disorders of blood sedimentation post-coagulative

phase. Results of examination of factors of coagulative hemostasis, anticoagulative and fibrinolytic systems in patients with CAC with SVD against HyperTT and CN, and comorbidity between CAC and EH is indicative of the tendency to the formation of hypercoagulative syndrome due to insufficiency of factors of the anticoagulative system and fibrinolytic system.

Analysis of examination of the processes of plasma proteolysis and collagenolysis are indicative of the fact that increased intensity of low molecular proteins lysis was found in all the patients with CAC ($p < 0,05$) (Table 2), at the same time, in the 1st group of patients ILAA was in 1,5 times higher than in practically healthy people, in the 2nd group – in 1,7 times, in the 3rd group – in 1,4 times, in the 4th one – in 1,5 times ($p_{1-4} < 0,05$) with reliable difference between all the groups, except the 1st and 3rd ones ($p > 0,05$). Maximal activation indices of the systemic proteolysis were registered in patients with CAC accompanied by SVD by HypoTT (Table 2), minimal ones were found in patients with CAC with CN. At the same time, patients with CAC accompanied by SVD demonstrated more considerable increase of intensity of high molecular proteins unlimited proteolysis as compared with practically healthy people – in 1,8, 2,2, 1,6 and 1,8 times respectively in the groups 1, 2, 3, 4 ($p_{1-4} < 0,05$) with reliable difference between the 2nd group and the groups 1 and 3 ($p < 0,05$) (Table 2). Changes of intensity of azocolysis were also registered: in patients of the 1st and 4th groups the index increased unreliably as compared with practically healthy people, in the 3rd group – 16,7% increase was found, and in the 2nd group a maximal intensity of collagenolysis was found – increase on 53,6 % as compared with practically healthy individuals (PHI) ($p_{2,3} < 0,05$). Thus, intensity of collagen proteolytic degradation in the blood of patients with HypoTT was found to be in 1,5 times higher ($p < 0,05$) than in patients with HyperTT SVD.

Conclusion

Results of examination of the factors of blood coagulative system, anticoagulative blood activity, fibrinolysis and systemic plasma proteolysis with comorbid course of CAC and SVD with HyperTT and CN as well as with comorbid EH are indicative of a tendency to the formation of hypercoagulative syndrome due to insufficient factors of anticoagulative and fibrinolytic systems. In patients with CAC and SVD with HypoTT a deficiency of fibrinogen circulating pool was found due to activation of the fibrinolysis. Peculiarities of proteolytic blood activity disorders in patients with CAC with comorbid SVD of all the forms and EH are increased intensity of lysis of low and high molecular proteins and collagenolytic blood activity, maximally revealed in patients with HypoTT SVD.

References

1. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология: в 2-х т. / Е.Н. Амосова. – К.: Здоров'я, 2002. – Т. 2. – 990 с.
2. Аникин В.В. Современный взгляд на терминологию и классификацию нейроциркуляторной дистонии у де-

- тей и подростков / В.В. Аникин, А.А. Курочкин // Клини. мед. – 2001. – № 7. – С. 69-72.
3. Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистый риск / А.Э. Багрий, О.И. Дядьк, О.И. Жаринов [и др.]; Под ред. Ю.Н.Сиренко, О.И.Жаринова. – К.: Четверта хвиля, 2009. – 160 с.
 4. Белоусов А.С. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение болезней органов пищеварения / А.С. Белоусов, В.Д. Водолагин, В.П. Жаков. – М.: Медицина, 2002. – 424 с.
 5. Мудрицкая Т.Н. Соматоформные расстройства в практике гастроэнтеролога / Т.Н. Мудрицкая, А.Н. Кальченко // Крым. терапевт. ж. – 2004. – № 1. – С. 62-65.
 6. Николаева О.В. Стан вегетативного гомеостаза у дітей із сполученою патологією травної системи: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук за спеціальністю 14.01.10 „Педіатрія” / Николаева Ольга Вікторівна; Харківський державний медичний університет. – Харків, 2005. – 46 с.
 7. Харченко Н.В. Гастроентерологія / Н.В. Харченко, О.Я. Бабак. –К.: Друкар, 2007. – 720 с.
 8. Холестероз желчного пузыря. Патогенез, диагностика и лечение: методические рекомендации для терапевтов, гастроэнтерологов, врачей УЗД / [А.А. Ильченко, Ю.Н. Орлова, Е.В. Быстровская и др.]; Центр.научно-исследовательский институт гастроэнтерологии. – М.:ЗАО „Рекламно-издательская группа МегаПро”, 2008. – 44 с.
 9. Хронічний безкам'яний холецистит: клініка, діагностика, лікування: [мет.рек. МОЗ України] / Т.Д. Звягінцева, І.І. Шаргород, Л.А. Мірзосва, О.І. Сергієнко. – Харків, 2003. – 28 с.

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ГЕМОСТАЗА, ФИБРИНОЛИЗА И ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ СОМАТОФОРМНОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

О.С. Хухлина, А.А. Антонив, Ю.И. Войткевич

Резюме. В статье наведены данные об анализе различных звеньев системы свертывания крови, противосвертывающей активности крови, фибринолиза и системного плазменного протеолиза в соотношении с гемореологическими параметрами при совместном течении хронического некалькулезного холецистита (ХБХ) и соматоформной вегетативной дисфункции (СВД) или гипертонической болезни (ГБ). Цель работы – установить вероятные механизмы прогрессирования этих заболеваний и в дальнейшем разработать пути коррекции выявленных нарушений.

Ключевые слова: хронический некалькулезный холецистит, соматоформная вегетативная дисфункция, эссенциальная гипертензия, фибринолиз, протеолиз.

ВПЛИВ ФАКТОРІВ ГЕМОСТАЗУ, ФІБРИНОЛІЗУ ТА ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ СИСТЕМИ У ВИНИКНЕННІ ТА ПРОГРЕСУВАННІ ВЕГЕТАТИВНОЇ СОМАТОФОРМНОЇ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ЕСЕНЦІЙНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

О.С. Хухліна, А.А. Антонів, Ю.І. Войткевич

Резюме. У статті наведені дані про аналіз різних ланок системи згортання крові, протизгортальної активності крові, фібринолізу та системного плазмового протеолізу в співвідношенні з гемореологічними параметрами при поєднаному перебігу хронічного некалькулезного холециститу (ХНХ) та соматоформної вегетативної дисфункції (СВД) або гіпертонічної хвороби (ГХ). Мета роботи – встановити ймовірні механізми прогресування цих захворювань і в подальшому розробити шляхи корекції виявлених порушень.

Ключові слова: хронічний некалькулезний холецистит, соматоформна вегетативна дисфункція, есенційна гіпертензія, фібриноліз, протеоліз.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 161-163

Надійшла до редакції 27.10.2014 року

УДК 616.233-007.272:616.37-002]-036.1-08:615.382

О.С. Хухліна, О.О. Урсул, В.С. Смандич

ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПЛАЗМАФЕРЕЗУ ТА КОМПЛЕКСНОЇ ПРОТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ІЗ ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Обстежено 60 хворих на хронічний панкреатит (ХП) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) у динаміці лікування. Комплексна терапія хворих на ХОЗЛ (GOLD 1-2, B) із ХП, що включала інгаляційну терапію тіотропіуму бромідом (спіріва), сератіопептидазою (серата) та емоксипіном сприяла зниженню інтенсивності оксидативного стресу, відновленню активності компонентів протиоксидантного захисту та природної системи детоксикації, підсиленню активності ферментативного, Хагеман-залежного фібринолізу та колагенолізу, що сприяло покращенню процесів мікроциркуляції, усуненню ішемії та набряку

тканини підшлункової залози та швидкому усуненню клінічних синдромів загострення основного та коморбідних захворювань. За ступенем корекції синдрому відхилення ферментів у крові, інтенсивності нітрозитивного стресу та ендогенної інтоксикації у хворих на ХОЗЛ та ХП, вплив 30-денного курсу сератіопептидази та 15-денного курсу емоксипіну прирівнюється до ефективності п'яти сеансів плазмаферезу.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, серата, емоксипін, плазмаферез.

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – одне з провідних причин захворюваності та смертності у всьому світі, що призводить до значних соціально-економічних витрат [5]. За прогнозами експертів ВООЗ розповсюдженість ХОЗЛ в останнє десятиліття буде збільшуватися, що зумовлено триваючим впливом факторів ризику та зміною вікової структури населення [5]. Коморбідний перебіг ХОЗЛ та ХП визначається низкою механізмів взаємообтяження, найбільш суттєвими з яких є наступні: фонові ваготонія, сенсibiliзація організму внаслідок всмоктування недорозщеплених продуктів протеолізу (оліго-, поліпептиди), які мають антигенну структуру, ендогенна інтоксикація, активація оксидативного та нітрозитивного стресу, гіпоксія та ішемія, респіраторний та метаболічний ацидоз, активація системи тканинних фібробластів з гіперпродукцією компонентів сполучної тканини, прогресування пневмосклерозу та фіброзування тканини підшлункової залози (ПЗ), протеїназо-інгібіторний дисбаланс [6, 8, 9], пригнічення процесів фібринолізу, гіперкоагуляційний синдром, порушення мікроциркуляції в легенях та ПЗ, утворення мікротромбів [8, 9, 11]. Викладені патогенетичні механізми взаємообтяження ХОЗЛ та ХП у фазі загострення визначають доцільність розробки лікувальних заходів, які б впливали водночас на декілька ланок патогенезу обох захворювань. З цієї точки зору набуває актуальності системна ензимотерапія з багатьма точками прикладання низки її позитивних ефектів за коморбідного перебігу ХОЗЛ та ХП із використанням потужної детоксикації та протиоксидантів [1, 2, 3, 4, 8, 10]. Препарат сератіопептидази (С) – білковий протеолітичний фермент, виділений із непатогенної ентеробактерії *Serratia E15*, справляє фібринолітичну, протизапальну та протинабрякову дію, апробований у лікуванні загострень ХОЗЛ із доведеною ефективністю [9, 11]. Ефективною методикою

детоксикації при екзо- та ендогенних інтоксикаціях визнаний дискретний плазмаферез [8]. Щодо усунення ішемії ПЗ, інших наслідків гіпоксії (фіброз), стабілізації мембран клітин ацинарного епітелію ПЗ та альвеолоцитів слід діяти шляхом гальмування оксидативного та нітрозитивного стресу. З цією метою апробований препарат антиоксидантної дії емоксипін (Е) на експериментальних моделях гострого панкреатиту та в хірургічній клініці при лікуванні панкреонекрозу, доведена його ефективність [1-4, 6].

Мета дослідження. Вивчити ефективність плазмаферезу та комплексної терапії, що включала сератіопептидазу, емоксипін та реосорбілакт на клінічний перебіг коморбідних ХОЗЛ та ХП та спільні ланки їх патогенезу: інтенсивність ендотоксикозу, оксидативного, нітрозитивного стресу, процесів фібринолізу та фіброзувальних реакцій.

Матеріал і методи. Обстежено 60 хворих на ХОЗЛ (GOLD 1-2, B) [5] у фазі загострення із супровідним ХП, больова форма, рецидивний перебіг, у фазі загострення середньої тяжкості. Контрольна група (група 1 (К), 30 осіб) отримувала тіотропіуму бромід (18 мкг 1 раз на добу у формі ДПП „Handihaler”) з метою усунення бронхообструктивного синдрому (БОС) [5], креон 25 тис. ОД двічі на добу, мебеверину гідрохлорид (200 мг 2 рази на добу) упродовж 30 днів та п'ять сеансів дискретного плазмаферезу (ексфузія 1,5 л крові, що підлягала центрифугуванню і поверненню формених елементів із плазмазаміщуючим розчином натрію хлориду 0,9 % 800мл). Основна група (група 2 (О), 30 осіб) отримувала тіотропіуму бромід (18 мкг 1 раз на добу у формі ДПП „Handihaler”) [5] упродовж 30 днів, реосорбілакт з метою детоксикації (200,0 мл в/в №5), препарат протеолітичної, протизапальної дії сератіопептидази (по 10 мг 3 рази на день), емоксипін (10 мл 1 % розчину в/в № 5, 5 мл 1 % розчину в/м № 10)

із протиоксидантними, антигіпоксантиними властивостями.

Для дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводилася комп'ютерна спірографія на спірографі „Microlab-3300” („Sensor – Medics”, Нідерланди) у спокої з подальшим комп'ютерним аналізом отриманих результатів. Комплексне ультразвукографічне дослідження (УСД) підшлункової залози (ПЗ) виконували на ультразвуковому сканері „AU-4 Idea” (Biomedica, Італія) конвексним датчиком з частотою 3,5 МГц, яке включало УСД у реальному масштабі часу.

Інтенсивність окиснювальної модифікації білків у сироватці крові визначали за методом Дубініної О.Є. та співавт. у модифікації І.Ф. Мещишена. Вміст у крові молекулярних продуктів ПОЛ – ізольованих подвійних зв'язків у сполуках, дієнових кон'югатів, кетодієнів та спряжених триєнів вивчали за методом І.А. Волчегорського і співавт., малонового альдегіду в плазмі крові та Ер – за методом Ю.А. Владимірова, А.І. Арчакова. Вміст у крові відновленого глутатіону визначали титраційним методом за методом О.В. Травіної в модифікації І.Ф. Мещишена, І.В. Петрової.

Протеолітичну активність крові (ПАК) вивчали, використовуючи інтенсивність лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу (КЛА) з використанням реактивів фірми „ДанишLtd” (Львів). З використанням реактивів цієї ж фірми вивчали стан сумарного (СФА), ферментативного (ФФА) та неферментативного фібринолізу (НФА) у плазмі крові. Вміст у сироватці крові маркерів обміну колагену: вільного оксипроліну (ВОП) вивчали за методикою С.С. Тетянець, білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) – за методом М.А. Осадчука. Статистична обробка матеріалу проводилася із використанням сучасних методів варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення.

Отримані результати дослідження в динаміці лікування та їх аналіз свідчать про те, що під впливом комплексної терапії покращання самопочуття, зменшення ознак загострення ХОЗЛ та ХП, істотне підвищення якості життя в пацієнтів обох груп відмічалось приблизно в однаковий термін, однак усунення больового синдрому, диспепсії, кашлю у хворих О групи зареєстровано значно швидше – на 4-5-й день від початку лікування, ніж у хворих К групи (з 7-8-го дня). Клініка БОС (експіраторна задишка при фізичному навантаженні, кашель, поодинокі сухі свистячі хрипи над поверхнею легень) хоча і значно меншої інтенсивності, ніж до лікування, у хворих 2-ї групи на 15-й день лікування була наявною лише у 6,7 % хворих ($p < 0,05$), у той час, як у 1-ї групі у – 26,7 % ($p < 0,05$).

Дослідження маркерів синдрому гіперферментемії при загостренні ХП у групах порівняння вказує на адекватну потужність його усунення в обох групах: нормалізація активності α -амілази у крові та сечі на 7-й день терапії у 100 % хворих

($p > 0,05$). Однак показники УСД ПЗ у динаміці лікування мали відмінності у міжгруповому аспекті. Зокрема, на 15-й день лікування у хворих 2-ї групи розміри ПЗ не відрізнялися від нормативних із нормалізацією структури паренхіми та прохідності протокової системи, у той час, як у хворих 1-ї групи у 16,7 % хворих зберігався набряк і збільшення розмірів ПЗ.

Показники ФЗД у динаміці лікування у хворих на ХОЗЛ із супровідним ХП також вказують на вищу ефективність запропонованої терапії. Зокрема, показник ОФВ1 після лікування у пацієнтів 1-ї групи зріс на 17,5 % ($p < 0,05$), у той час як у пацієнтів 2-ї групи – на 29,4 % ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Аналогічні результати спірографічного дослідження отримали при проведенні інгаляційних проб із β -адренорміметиком та М-холінолітиком: показник ОФВ1 у пацієнтів 2-ї групи після проби зріс відповідно на 15,3 % та 20,1 % ($p < 0,05$) проти 9,8 % та 11,2 % у контролі ($p < 0,05$). Можливість досягнення вищого ступеня зворотності БОС у пацієнтів із ХОЗЛ основної групи, ніж у групі контролю стала реальною внаслідок впливу частково тіотропіуму броміду – оскільки даний препарат здатен блокувати холінорецептори гладеньких м'язів бронхів, таким чином усуваючи бронхоспазм [9], частково – внаслідок безпосередньої антицитокінової, протинабрякової та знижуючої в'язкість бронхіального секрету дії С [8, 10], що забезпечило прохідність бронхів. Таким чином, лише за рядом суб'єктивних, об'єктивних та інструментальних показників морфофункціонального стану ФЗД та ПЗ комплексна терапія є дійсно патогенетично обґрунтованою та ефективною, оскільки позитивно впливає не лише на перебіг ХП, але й на показники загострення ХОЗЛ.

Враховуючи той факт, що до терапії хворих 2-ї групи було включено препарат протиоксидантної дії – динамічні показники інтенсивності ПОЛ та ОМБ вірогідно відрізнялися від вихідних у всі терміни спостереження (табл. 1). Так, вміст МА у плазмі крові після лікування в 1-й групі зменшився в 1,3 раза ($p < 0,05$), у той час, як у 2-й групі – в 1,6 раза ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$). Встановлено також більш інтенсивне зниження вмісту ПЗ у 2-й групі – у 2,0 раза ($p < 0,05$) із нормалізацією показника та в 1,7 раза в осіб 1-ї групи ($p < 0,05$). Вміст у крові ДК нормалізувався лише у 2-й групі після лікування ($p < 0,05$) на відміну від 1-ї групи, де нормалізації показника так і не досягли. У 1-й групі зниження вмісту в крові карбонільних похідних нормативних значень не досягало, хоча і зменшилося у 1,3 раза ($p < 0,05$), а у 2-й групі була зареєстрована нормалізація вмісту АКДНФГ ОХ із зменшенням порівняно з вихідними показниками у 2,1 раза ($p < 0,05$) із наявністю подальшої стабілізації досягнутих значень (табл. 1).

Протиоксидантні властивості Е зумовлені його здатністю нормалізувати активність факторів ПОЗ. Дійсно, динамічні показники вмісту в

Таблиця 1

Показники інтенсивності ендогенної інтоксикації, пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків, фібринолізу та обміну компонентів сполучної тканини у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супровідним хронічним панкреатитом у фазі загострення та в динаміці лікування: 1-ї групи (контрольної (К)) – тіотропіуму бромідом, креоном, мебеверину гідрохлоридом, плазмаферезом, 2-ї групи (основної (О)) – тіотропіуму бромідом, реосорбілактом, серрата та емоксипіном (M±m)

	Показники	Група 1 (К) (n=30)	Група 2 (О) (n=30)
ПЗО	МА ер., мкмоль/л		2,53±0,072
	ПЗ, Е220/мл. кр.		2,64±0,031
	ВОП, мкмоль/л		10,09±0,402
	АКДНФГОХ, о.од.г/л білка		1,37±0,023
	БЗОП, мкмоль/л		23,74±0,205
	КЛА мкм/год/л		5,88±0,064
	СМП 254, у.о./л		0,24±0,002
	СФА, Е440/мл/год		1,68±0,002
	Нітриди/нітрати, мкмоль/л		20,52±1,225
До лікування	МА ер., мкмоль/л	4,26±0,025 *	4,15±0,027 *
	ПЗ, Е220/мл. кр.	5,59±0,048 *	5,55±0,035 *
	ВОП, мкмоль/л	7,39±0,141 *	7,40±0,038 *
	АКДНФГОХ, о.од.г/л білка	2,85±0,023 *	2,97±0,019 *
	БЗОП, мкмоль/л	38,92±0,687 *	37,81±0,515 *
	КЛА мкм/год/л	4,45±0,432*	4,48±0,451*
	СМП 254, у.о./л	0,37±0,003 *	0,38±0,004 *
	СФА, Е440/мл/год	1,38±0,005 *	1,37±0,006 *
	Нітриди/нітрати, мкмоль/л	48,94±1,325 *	49,53±1,313*
Після лікування	МА ер., мкмоль/л	3,16±0,017 */**	2,65±0,131**/#
	ПЗ, Е220/мл. кр.	3,28±0,154 */**	2,80±0,127 **/#
	ВОП, мкмоль/л	8,93±0,153 */**	10,71±0,042**/#
	АКДНФГОХ, о.од.г/л білка	2,11±0,092 */**	1,42±0,018 **/#
	БЗОП, мкмоль/л	25,25±0,475 **	22,15±0,519 **/#
	КЛА мкм/год/л	4,62±0,315*	5,78±0,257**/#
	СМП 254, у.о./л	0,24±0,003**	0,25±0,002 **
	СФА, Е440/мл/год	1,48±0,022*/**	1,65±0,005**/#
	Нітриди/нітрати, мкмоль/л	18,12±0,263 **	19,79±0,152 **

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО (P<0,05); ** – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (P<0,05); # – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих 1-ї групи (P<0,05)

еритроцитах ГВ у пацієнтів 2-ї групи змінювалися вірогідно (p<0,05) із фактичною нормалізацією показника, у той час, як зміни вмісту в еритроцитах ГВ у пацієнтів 1-ї групи були невірогідні і лише мали тенденцію до зростання (p>0,05). Таким чином, запропонована комплексна терапія, що включала використання базисного компонента (спірива) [5] та комбіноване призначення Е та С із реосорбілактом, виявила вищий ступінь ефективності в досягненні потужного протіоксидантного ефекту, що дало змогу стабільно знизити інтенсивність процесів ПОЛ та ОМБ, які є ключовою ланкою патогенезу ХОЗЛ та прогресування ХП.

Застосування протеолітичних ферментів разом із протіоксидантом призвело до істотного вірогідного зниження інтенсивності ендотоксикозу: вміст СМП знизився в 1,5 раза (p<0,05), що

відповідало рівню зниження універсального маркера ендотоксикозу при застосуванні плазмаферезу (p>0,05), вказуючи на адекватну потужність та ефективність обох видів терапії. Вміст у крові нітритів/нітратів у 1-й групі зменшився у 2,7 раза (p<0,05), а у 2-й групі – у 2,5 раза (p<0,05) із нормалізацією показників та відсутністю статистично значимої різниці у групах порівняння (p>0,05).

Аналіз отриманих результатів дослідження впливу запропонованої терапії на показники плазмового фібринолізу вказують на активацію ферментативного, Хагеман-залежного фібринолізу на 20,4 % (p<0,05) у 2-й групі хворих, активності АТ III та фібринази в межах 40,0-45,0 % (p<0,05), у той час, як у групі К активація СФА була мінімальною (на 7,2 %, p<0,05), а зміни інших показників були невірогідні (p>0,05). Зазначені зміни

відбулися, на нашу думку, внаслідок впливу С – потужного протеолітичного ферменту, який сприяв відновленню балансу протеїназо-інгібіторної системи, активації процесів фібринолізу [8, 10]. Цьому також, на нашу думку, сприяв вплив Е, який є антиоксидантом та антигіпоксантом [1, 3, 4]. Тобто покращення кисневого забезпечення, яке відбувалося внаслідок усунення БОС, а також впливу Е призвело до ендотеліального протекторного ефекту із відновленням здатності ендотелію синтезувати всі ці чинники.

Слід зауважити, що і перебіг ХОЗЛ і ХП у фазі загострення супроводжуються активацією процесів фіброзування легень та ПЗ внаслідок запального процесу. Показники маркерів анаболізму колагену до лікування у хворих обох груп із коморбідною патологією ХОЗЛ та ХП, зокрема, вміст у крові БЗОП – були підвищені в 1,6 раза ($p < 0,05$), а вміст у крові маркера катаболізму незрілого колагену – ВОП був вірогідно знижений на 26,1 % ($p < 0,05$), що вказує на підвищену інтенсивність фіброзувальних реакцій в організмі даного контингенту хворих. Як показують отримані дані, запропонована терапія сприяла гальмуванню фіброзувальних реакцій, оскільки після проведеного лікування вміст БЗОП у крові хворих 2-ї групи вірогідно знизився – в 1,7 раза ($p < 0,05$), а вміст ВОП – вірогідно зріс на 44,7 % ($p < 0,05$) із нормалізацією показника, у той час як у групі К зміни відносно вмісту ВОП були нижчі (зростання на 20,8% ($p < 0,05$)), а зниження вмісту БЗОП склало 1,5 раза ($p < 0,05$). Зазначені зміни в 1-й групі відбулися, на нашу думку, внаслідок впливу плазмаферезу із вилученням продуктів обміну колагену із системного кровообігу, а у 2-й групі – завдяки впливу С – потужного протеолітичного ферменту, який сприяв відновленню балансу протеїназо-інгібіторної системи, активації процесів колагенлізу новоутвореного незрілого колагену [8, 10]. Підтвердженням нашого припущення був той факт, що КЛА у 2-й групі після лікування зросла в 1,3 раза ($p < 0,05$), водночас активність лізису азоколу в 1-й групі лише мала тенденцію до зростання (табл. 1). Цьому також, на нашу думку, сприяв вплив Е, який є антиоксидантом та антигіпоксантом [1, 3, 4]. Тобто покращення кисневого забезпечення, яке відбувалося внаслідок усунення БОС, а також впливу Е призвело до гальмування активності системи тканинних фібробластів із гальмуванням фіброзувальних реакцій, які по суті є основою прогресуючого пневмосклерозу та фіброзу ПЗ.

Висновки

1. Комплексна терапія хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (GOLD 1-2, B) із хронічним панкреатитом, що включала інгаляційну терапію тіотропіуму бромідом (спіріва), сератіопептидазою (серата) та емоксипіном сприяла зниженню інтенсивності оксидативного стресу, відновленню активності компонентів протіооксидантного захисту та природної системи детоксикації, підсиленню активності ферментативного,

Хагеман-залежного фібринолізу та колагенлізу, що сприяло покращенню процесів мікроциркуляції, усуненню ішемії та набряку тканини підшлункової залози та швидкому усуненню клінічних синдромів загострення основного та коморбідного захворювань.

2. За ступенем корекції гіпер- α -амілаземії, інтенсивності нітрозитивного стресу та ендогенної інтоксикації у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (GOLD 1-2, B) та хронічний панкреатит, вплив 30-денного курсу сератіопептидази та 15-денного курсу емоксипіну порівнюється до ефективності п'яти сеансів плазмаферезу.

Перспективи подальшого дослідження.

Проведений нами курс лікування зазначеними препаратами хворих на коморбідну патологію ХОЗЛ та ХП вказує на безумовну ефективність застосування сератіопептидази та емоксипіну для усунення фази загострення ХОЗЛ (GOLD 1-2, B) та ХП і вимагає подальшого дослідження у цьому напрямку на інші патогенетичні ланки та механізми взаємообтяження цих захворювань.

Література

1. Влияние про- и антиоксидантов на чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе / Т.В. Астахова, П.Н. Новоселов, Л.М. Рассохина [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2010. – № 9. – С. 295-301.
2. Волчегорский И.А. Инсулин потенцирующее действие антиоксидантов при экспериментальном сахарном диабете / И.А. Волчегорский, Л.М. Рассохина, И.Ю. Мирошниченко // Пробл. эндокринологии. – 2010. – № 2. – С. 27-35.
3. Долгушина А.И. Исследование эффективности эмоксипина и мексидола в лечении больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения и атеросклерозом брюшной аорты / А.И. Долгушина // Эксперим. и клин. фармакол. – 2011. – № 12. – С. 11-14.
4. Ключко Д.А. Сравнение эффективности антиоксидантных препаратов применительно к острому панкреатиту в эксперименте / Д.А. Ключко, В.Е. Корик, С.А. Жидков // Эксперим. и клин. фармакол. – 2011. – № 9. – С. 11-15.
5. Хронічне обструктивне захворювання легень: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / Укл. Ю.І. Фещенко, А.В. Басанець, В.К. Гаврисюк [та ін.] // Наказ Міністерства охорони здоров'я № 555 від 27 червня 2013 року. – К., 2013. – 146 с.
6. Филипенко П.С. Влияние эмоксипина на процессы перекисного окисления липидов в печени собак с острым панкреатитом / П.С. Филипенко, М.В. Титоренко, Г.В. Потапов // Современные наукоемкие технологии. – 2004. – № 3. – С. 96-97.
7. Хухліна О.С. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту шляхом спрямованої екстракорпоральної фармакотерапії глутаргіном / О.С. Хухліна, М.П. Антофійчук: Зб. наук. праць співробіт. КМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2005. – Вип. 14, Кн.1. – С. 418-422.
8. Cho Y.S. The role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD / Y.S. Cho, H.B. Moon // Allergy Asthma Immunol. Res. – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 183-187.
9. Effect of the proteolytic enzyme serrapeptase in patients with chronic airway disease / S. Nakamura, Y. Hashimoto, M. Mikami [et al.] // Respirology. – 2003. – Vol. 8, № 3. – P. 316-320.
10. Rahman I. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases / I. Rahman, S.K. Biswas, A. Kode // Eur. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 533, № 1-3. – P. 222-239.
11. Redfern R. The Miracle Enzyme Serrapeptase / R. Redfern // Naturally Healthy Publications, 2006. – 156 p.

**СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛАЗМАФЕРЕЗА И КОМПЛЕКСНОЙ
ПРОТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНЫМ ТЕЧЕНИЕМ
ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И ХРОНИЧЕСКОГО
ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ**

О.С. Хухлина, О.О. Урсул, В.С. Смандич

Резюме. Обследовано 60 больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) и хроническим панкреатитом (ХП) в динамике лечения. Комплексная терапия больных ХОБЛ с ХП, включавшая ингаляционную терапию тиотропиума бромидом (Спиривы), сerratипептидазой (Сerratа) и эмоксипином способствовала снижению интенсивности оксидативного стресса, восстановлению активности компонентов антиоксидантной защиты и природной системы детоксикации, усилению активности ферментативного, Хагеман-зависимого фибринолиза и колагенолиза, что способствовало улучшению процессов микроциркуляции, устранению ишемии и отека ткани поджелудочной железы и быстрому устранению клинических синдромов обострения основного и коморбидных заболеваний. По степени коррекции синдрома отклонения ферментов в крови, интенсивности нитрозитивного стресса и эндогенной интоксикации у больных ХОБЛ и ХП, влияние 30- дневного курса сerratипептидазы и 15-дневного курса эмоксипина приравнивается к эффективности пяти сеансов плазмафереза.

Ключевые слова: ХОБЛ, хронический панкреатит, сerratа, эмоксипин, плазмаферез.

**COMPARISON OF PLASMAPHERESIS EFFICACY AND COMPLEX ANTIOXIDANT
THERAPY IN PATIENTS WITH COMORBID COURSE OF CHRONIC PANCREATITIS
AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

O.S. Khukhlina, O.O. Ursul, V.S. Smandych

Abstract. 60 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic pancreatitis (CP) were examined in the dynamics of treatment. The complex therapy of patients with COPD and CP including inhalation therapy with Thiotropium bromide, Serrathiopeptidase and Emoxylin promoted reduced intensity of oxidative stress, restoration of antioxidant protective components activity and natural detoxication system, intensified the activity of enzymatic, Hageman-dependant fibrinolysis and collagenolysis, improving the processes of microcirculation, elimination of ischemia and swelling of the pancreatic tissue, quick removal of clinical exacerbation signs of the underlying disease and comorbid diseases. According to the correction degree of enzyme deviation syndrome in the blood, intensity of nitrositic stress and endogenic intoxication in patients with COPD and CP, the effect of 30-day intake of Serrathiopeptidase and 15-day intake of Emoxylin is equal to the efficacy of five plasmapheresis sessions.

Key words: COPD, chronic pancreatitis, Serrathiopeptidase, Emoxylin, plasmapheresis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 164-168

Надійшла до редакції 06.10.2014 року

УДК 616.153:[616.36-003.826-06:616.24-007.272

Т.П. Цинтар

ПРОТЕОЛІТИЧНА ТА ФІБРИНОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ПЛАЗМИ КРОВІ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ, ПОЄДНАНОМУ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Обстежено 30 хворих на неалкогольний стеатогепатит, 30 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та 30 хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Встановлено істотніше підсилення протеолізу низько- і високомолекулярних білків, колагенолітичної активності плазми крові та нефермен-

тативного фібринолізу на тлі зменшення вмісту α_2 -макроглобуліну в сироватці крові та більш вираженого зниження активності ферментативного фібринолізу при зазначеній поєднаній патології.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, хронічне обструктивне захворювання легень, протеоліз, фібриноліз.

Вступ. Протеоліз є особливою формою біологічного контролю, що забезпечує гомеостаз у нормі і при розвитку адаптаційно-захисних реакцій організму [5]. При некерованому протеолізі відбувається деструкція клітин, активація систем згортання, фібринолізу, комплементу і кініногенезу [1, 3, 14].

Активність протеолізу є причиною розвитку багатьох патологічних процесів. Протеолітичні ферменти плазми крові і тканин організму, як правило, здатні посилювати дію на організм патогенних факторів: бактерій, вірусів [4], токсичних речовин навколишнього середовища [6], що супроводжується патологією бронхолегеневої системи та органів травлення [15]. В останні роки велика увага приділяється вивченню ролі інгібіторів протеолізу в біологічних рідинах. Плазмові інгібітори виявляються в секреті бронхів, жовчі, спинномозковій і навколоплідній рідинах, дуоденальної слизової [13].

Значимість плазмового протеолізу та фібринолізу для розвитку неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на тлі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) залишається недостатньо вивченою.

Мета дослідження. Дослідити зміни протеїназо-інгібіторної системи та фібринолітичної активності плазми крові при неалкогольному стеатогепатиті, поєднаному з ХОЗЛ.

Матеріал і методи. Обстежено 30 хворих на НАСГ (1-ша група), 30 пацієнтів з ХОЗЛ (2-га група), та 30 хворих на НАСГ у поєднанні з ХОЗЛ (3-тя група). Групу контролю склали 30 практично здорових осіб. Хворі за віком і статтю статистично не відрізнялися між собою. Діагноз НАСГ встановлений на підставі ультразвукових ознак жирової інфільтрації печінки в поєднанні з біохімічними маркерами: підвищення активностей аланінамінотрансферази (АлАт), аспартатамінотрансферази (АсАт), гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), співвідношення АсАт/АлАт, тимолової проби, вмісту загального білірубину та його фракцій у сироватці крові. Критеріями виключення з обстеження були зловживання алкоголем, а також виявлені позитивні маркери вірусних гепа-

титів. Діагноз ХОЗЛ та ступінь тяжкості його перебігу встановлювали згідно з наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження протоколів надання допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». В обстеження включені хворі на ХОЗЛ із II та III стадією, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу загострення захворювання. Параметри функції зовнішнього дихання (ФЗД) визначали за допомогою комп'ютерного спірографа «VTL-08 Spiro-Pro» (Великобританія).

Фібринолітичну активність крові визначали за лізисом азофібрину (Danish Ltd, Львів) з аналізом сумарної (СФА), неферментативної (НФА) (інкубація при наявності інгібітору ензиматичного лізису фібрину – ϵ -амінокапронової кислоти), ферментативної фібринолітичної активності (ФФА), яку розраховували за формулою: ФФА = СФА - НФА. Стан необмеженого протеолізу оцінювали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу (Danish Ltd, Львів) [2]. Досліджували також вміст α_2 -макроглобуліну в сироватці крові [1].

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою прикладних програм статистичного аналізу з використанням пакета ліцензійних програм «Microsoft Excel 2010» (Microsoft) та «Statistica® 6.0» (StatSoftInc., США) з використанням дисперсійного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі показників протеїназо-інгібіторної системи крові (табл.) встановлено вірогідне підвищення протеолізу низькомолекулярних білків (лізис азоальбуміну), високомолекулярних білків (лізис азоказеїну) у 2,2 і 2,1 раза відповідно – у хворих на НАСГ; у 2 і 2,2 раза відповідно – у хворих на ХОЗЛ; у 2,7 і 2,7 раза – у хворих на НАСГ із супутнім ХОЗЛ. При цьому відмінності між 1-ю і 3-ю та 2-ю і 3-ю групами були вірогідними ($p < 0,05$). Найвищою за поєднаної патології виявилася також колагенолітична активність крові (лізис азоколу), яка на 70 % перевищувала нормальні показники ($p < 0,05$).

У регуляції протеолітичних процесів беруть участь інгібітори внутрішньоклітинних і позаклітинних протеїназ [1]. Встановлено, що інгібітор-

Таблиця

Протеолітична та фібринолітична активність плазми крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень (M±m)

Показники	Практично здорові особи (n=30)	Неалкогольний стеатогепатит (1-ша група) (n=30)	ХОЗЛ (2-га група) (n=30)	НАСГ, поєднаний із ХОЗЛ (3-тя група) (n=30)
Лізис азоальбуміну, E ₄₄₀ /мл/год	2,61±0,10	5,70±0,23*	5,18±0,19*	7,08±0,25 */**/**
Лізис азоказеїну, E ₄₄₀ /мл/год	2,18±0,14	4,61±0,17*	4,77±0,18*	5,93±0,29 */**/**
Лізис азоколу, E ₄₄₀ /мл/год	0,90±0,07	0,95±0,05	1,28±0,09**	1,53±0,10 */**
α ₂ -макроглобулін, мкмоль/л	2,57±0,12	3,72±0,16*	2,01±0,10**	1,68±0,09 */**
Сумарна фібринолітична активність крові, E ₄₄₀ /мл/год	1,56±0,04	1,35±0,03*	1,44±0,04*	1,29±0,04 */**
Ферментативна фібринолітична активність крові, E ₄₄₀ /мл/год	1,09±0,04	0,69±0,02*	0,73±0,02*	0,44±0,03 */**/**
Неферментативна фібринолітична активність крові, E ₄₄₀ /мл/год	0,47±0,03	0,66±0,03*	0,71±0,03*	0,85±0,03 */**/**

Примітка. n – кількість хворих у підгрупі; * – вірогідність змін щодо контролю; ** – вірогідність змін щодо групи хворих на НАСГ; *** – вірогідність змін між групою хворих на ХОЗЛ та НАСГ у поєднанні з ХОЗЛ

на активність плазми крові на 95 % представлена α₁-інгібітором протеїназ (α₁-ІІІ) і α₂-макроглобуліном (α₂-МГ).

Окрім пригнічення протеїназ відомі й інші численні функції α₂-МГ, зокрема активація внутрішньоклітинних шляхів сигнальної трансдукції та регуляція імунної системи [9]. Його іноді відносять до білків гострої фази запалення, про-, антиапоптозних факторів, білків теплового шоку, позаклітинних шаперонів, радіопротекторів [16].

Дослідження вмісту α₂-МГ у сироватці крові виявило вірогідне збільшення його вмісту на 44,7 % тільки у хворих на НАСГ, ймовірно, як компенсаторну реакцію на підсилення процесів необмеженого протеолізу. У хворих на ХОЗЛ, а також за поєднання НАСГ із ХОЗЛ спостерігалося зниження концентрації α₂-МГ на 21,8 % та на 34,6 % відповідно (p<0,05), що може свідчити про декомпенсацію інгібіторного потенціалу плазми крові.

Відомо, що інгібітори протеїназ мають також протизапальну, антибактеріальну, противірусну і протипухлинну дію [12]. Виявлено велику кількість варіантів реагування інгібіторів протеолізу: від підвищення їх активності [11], до зниження [10] і різноспрямованої реакції [7]. Неоднозначність оцінки ролі інгібіторів протеолізу в реакціях адаптації та розвитку патологічних процесів призводить до істотних труднощів при використанні їх як діагностичних і прогностичних критеріїв.

При неалкогольному стеатогепатиті, поєднаному з ХОЗЛ, встановлено також найбільш виражене пригнічення сумарної (на 17,3 %) та ферментативної (у 2,5 рази) фібринолітичної активності

плазми крові на тлі вірогідного зростання неферментативної фібринолітичної активності крові (на 80,9 %). У пацієнтів 1-ї та 2-ї груп зазначені зміни становили 13,5 %; 36,7 %; 40,4 % та 8,3 %; 33 %; 51,1 % відповідно.

Підсилення неферментативного фібринолізу, який здійснюється комплексними сполуками гепарину з гормонами (особливо активний комплекс гепарин-АТ ІІІ-адреналін) і компонентами системи згортання та не пригнічується антиплазміном й антиактиваторами плазміну, можна пояснити компенсаторною відповіддю організму на виражене пригнічення ферментативної ланки фібринолізу.

Висновок

Неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень супроводжується істотнішим, ніж за їх ізольованого перебігу, підсиленням лізису низько- та високомолекулярних білків, колагенолітичної активності крові, неферментативного фібринолізу на тлі зменшення вмісту α₂-макроглобуліну та більш вираженого зниження ферментативної фібринолітичної активності крові.

Перспективи подальших досліджень. Потребують подальшого вивчення загальні патогенетичні механізми розвитку неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень з метою удосконалення способів лікування зазначеної поєданої патології.

Література

1. Веремеєнко К.Н. Протеоліз в нормі і при патології / К.Н. Веремеєнко. – К.: Здоров'я, 1993. – 277 с.
2. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: навч.-

- метод. посіб. [В.М.Магальяс, А.О. Міхеев, Ю.С.Роговий та ін.]. – Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001. – 42 с.
3. Abboud R.T. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema / R.T. Abboud, S. Vimalanathan // *Int. J. Tuberc. Lung.* – 2008. – Vol. 12, № 4. – P. 361-367.
 4. Alcorn J.F. Degradation of pulmonary surfactant protein D by *Pseudomonas aeruginosa* elastase abrogates innate immune function / J.F. Alcorn, J.R. Wright // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279, № 29. – P. 30871-30879.
 5. Alpha 1-antitrypsin polymerization: a fluorescence correlation spectroscopic study / P. Purkayastha, J.W. Klemke, S. Lavender [et al.] // *Biochemistry.* – 2005. – Vol. 44, № 7. – P. 2642-2649.
 6. Alveolar macrophages are the main source for tumour necrosis factor-alpha in patients with sarcoidosis / H. Fehrenbach, G. Zissel, T. Goldmann [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21, № 3. – P. 421-428.
 7. Diverse responses between human pancreatic cancer cell lines to native alpha 1-antitrypsin and its C-terminal fragment / I. Zelvyte, B. Ohlsson, J. Axelson [et al.] // *Anticancer Res.* – 2003. – Vol. 23, № 3B. – P. 2267-2273.
 8. Doumas S. Anti-inflammatory and antimicrobial roles of secretory leukocyte protease inhibitor / S. Doumas, A. Kolokotronis, P. Stefanopoulos // *Infect. Immun.* – 2005. – Vol. 73, № 3. – P. 1271-1274.
 9. Effects of tobacco smoking on alpha-2-macroglobulin and some biochemical parameters in Thai males / K. Suriyaprom, T. Hamroongroj, P. Namjuntra [et al.] // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* – 2007. – Vol. 38, № 5. – P. 918-926.
 10. Gooptu B. Polymers and inflammation: disease mechanisms of the serpinopathies / B. Gooptu, D.A. Lomas // *J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 205, № 7. – P. 1529-1534.
 11. He Q.Y. Serological proteomics of gastritis: degradation of apolipoprotein A-I and alpha1-antitrypsin is a common response to inflammation irrespective of *Helicobacter pylori* infection / Q.Y. He, H. Yang, B.C. Wong [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2008. – Vol. 53, № 12. – P. 3112-3118.
 12. He S.H. Inhibition of tryptase and chymase induced nucleated cell infiltration by proteinase inhibitors / S.H. He, H.Q. Chen, J. Zheng // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2004. – Vol. 25, № 12. – P. 1677-1684.
 13. Interrelationship between serum and sputum inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease / L. Bizeto, A.B. Mazzolini, M. Ribeiro [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2008. – Vol. 41, № 3. – P. 193-198.
 14. Proteinase-activated receptors: transducers of proteinase-mediated signaling in inflammation and immune response / M. Steinhoff, J. Buddenkotte, V. Shpacovitch [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2005. – Vol. 26, № 1. – P. 1-43.
 15. Relationship of proteinases and proteinase inhibitors with microbial presence in chronic lung disease of prematurity / P.L. Davies, O.B. Spiller, M.L. Beeton [et al.] // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65, № 3. – P. 246-251.
 16. The acute-phase protein alpha2-macroglobulin plays an important role in radioprotection in the rat / M. Mihailović, S. Dobrić, G. Poznanović [et al.] // *Shock.* – 2009. – Vol. 31, № 6. – P. 607-614.

ПРОТЕОЛИТИЧЕСКАЯ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КРОВИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ, СОЧЕТАННОМ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Т.П. Цинтарь

Резюме. Обследовано 30 больных неалкогольным стеатогепатитом, 30 больных хроническим обструктивным заболеванием легких и 30 больных неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких. Установлено существенное усиление протеолиза низко- и высокомолекулярных белков, коллагенолитической активности плазмы крови и неферментативного фибринолиза на фоне уменьшения содержания α_2 -макроглобулина в сыворотке крови и более выраженное снижение активности ферментативного фибринолиза при указанной сочетанной патологии.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хроническое обструктивное заболевание легких, протеолиз, фибринолиз.

PLASMA PROTEOLYTIC AND FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS, COMBINED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

T.P. Tsyntar

Abstract. The study involved 30 patients with NASH, 30 patients with chronic obstructive pulmonary disease and 30 patients with non-alcoholic steatohepatitis in combination with chronic obstructive pulmonary disease. A substantial enhancement of proteolysis low and high molecular weight proteins, of collagenolytic activity of plasma and nonenzymatic fibrinolysis against reduction of content of α_2 -macroglobulin in serum and more pronounced decrease in activity of the enzymatic fibrinolysis in this combined pathology.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, chronic obstructive pulmonary disease, proteolysis, fibrinolysis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Л.Д. Годоріко

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 169-171

Надійшла до редакції 30.10.2014 року

Соціологічні дослідження

УДК 618.177:616-053.1

Н.В. Зборовська, Н.С. Лук'яненко

АНАЛІЗ ФАКТОРІВ ВИНИКНЕННЯ ПРИРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ У РОДИНАХ ІЗ ВИПАДКАМИ НЕПЛІДДЯ В АНАМНЕЗІ

Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

Резюме. Проспективно проаналізовані клінічно-епідеміологічні і медико-статистичні дані первинної документації за період 2010-2013 рр., зібраної за методом “випадок-контроль” із заповненням реєстраційних карт подружніх пар із випадками непліддя в анамнезі. На кожен зареєстрований випадок непліддя заповнено “Карту реєстрації первинного непліддя” та як контроль 1 “Карту реєстрації подружньої пари, яка народила живу доношену здорову дитину”, народжену в найкоротший проміжок часу (згідно з методичними рекомендаціями “Організація генетичного моніторингу”) [11]. Зареєстровано три жінки (10,0 %) з первинним непліддям, що контактували з професійними шкідливостями (майстри пошиття одягу, які зазнавали впливу шуму та вібрації) та жодного випадку в жінок контрольної групи ($p < 0,05$). У жінок досліджуваної групи в 66,7 % випадків спостерігалися гінекологічні захворювання: гідросальпінкс та сактосальпінкс – дев’ять паціє-

нток (30,0 %), у п’яти – кісти яєчників (16,7 %), у трьох – склерокістоз яєчників (10,0 %) та зафіксовано один випадок туберкульозу яєчників (3,3 %), що статистично відрізнялося ($p < 0,05$) від даних контрольної групи – в якій тільки у двох пацієток виявлені кісти яєчників (6,7 %). У досліджуваній групі від непліддя лікувалося 17 жінок (56,7 %), що статистично відрізнялося ($p < 0,05$) від контрольної групи, в якій тільки дві жінки (6,7 %) отримували лікування від непліддя. Серед близьких родичів жінок досліджуваної групи виявлено порушення слуху та мовлення в сестри жінки з первинним непліддям та синдром Дауна в сестри чоловіка подружньої пари з непліддям, що статистично відрізнялося ($p < 0,05$) від контрольної групи, де не спостерігалося жодних аномалій розвитку в близьких родичів.

Ключові слова: епідеміологія, жіноче непліддя, чоловіче непліддя.

Вступ. За визначенням провідних науковців світу в системі цінностей, які сповідує будь-яка цивілізована нація, особливе місце посідає здоров’я людей. Як на формування окремої людської біографії, так і на рівні розвитку суспільства важко знайти інший феномен, якому б здоров’я поступало своєю роллю, глибинним внутрішнім значенням і впливом на різні сфери діяльності. Важливе значення для збереження життя та здоров’я нового покоління має стан репродуктивного здоров’я [2]. Особливо це стосується репродуктивного здоров’я, про що вказано в Регіональній стратегії ВООЗ із питань сексуального і репродуктивного здоров’я у 2001р., розробленої Регіональним Європейським офісом ВООЗ [5]. Коли говориться про репродуктивне здоров’я, то розуміється не тільки здоров’я жінок і чоловіків, але й здоров’я кожної сім’ї. Мова йде про збереження здоров’я нації [4]. Рівень народжуваності, який склався під впливом соціально-економічних чинників, відбиває суттєву зміну тенденцій у репродуктивній поведінці населення, що проявляється в зменшенні числа жінок і сімей, які бажають мати дітей.

На стан репродуктивного здоров’я суттєво впливає соматичне та психічне здоров’я населення. За останні роки збільшилася частка захворювань із хронічним рецидивним перебігом, зросло число осіб із захворюваннями системи кровообігу, нервової системи, сечостатевих органів, з інфекційними хворобами. Демографічна ситуація в Україні останніми роками вкрай ускладнилась: помітно зменшилася народжуваність, приріст

населення з кожним роком падає. Одним із факторів, що негативно впливають на рівень народжуваності і природний приріст населення, є неплідність подружніх пар.

Неплідний шлюб є однією з найважливіших соціальних і медичних проблем. Непліддя – це стан, який супроводжує низку хвороб статевих органів і системних захворювань чоловічого та жіночого організмів [14].

Процеси депопуляції, які характеризують сучасне суспільство, ставлять непліддя в ряд важливих медичних проблем сьогодення. Так, близько 10,0-20,0% подружніх пар в усьому світі страждають від непліддя, а 15,0-20,0 % вагітностей закінчуються викиднями. За даними офіційної статистики, рівень непліддя в Україні складає 2,8-3,5 на 1000 осіб жіночої статі та 0,3 на 1000 осіб чоловічої статі. Однак соціологічні дослідження показують, що небажане непліддя має місце в 6,0-8,0 % родин в Україні, що складає близько 1 млн неплідних подружніх пар [3].

При частоті 15,0 % та вище, неплідний шлюб впливає на демографічні показники вагомніше, ніж невиношування та перинатальні втрати разом. Виявлення структури неплідного шлюбу – досить складне завдання, оскільки патологія має поліетіологічну природу (за даними ВООЗ існує 22 причини жіночої неплідності та 16 – чоловічої) і залежить від багатьох чинників соматичного, психологічного та соціального характеру [8].

Двадцять відсотків сімей в Європі відчувують затримку в настанні I вагітності, а 3,0-5,0% від цієї кількості залишаються неплідними в май-

бутньому [12]. Неплідність подружніх пар становить 15,0-20,0 %. Приблизно 45,0-55,0 % випадків неплідності припадає на жінку, 35,0-45,0 % – на чоловіка, а частіше на шлюбну пару. Причиною чоловічої та жіночої неплідності можуть бути: природжені вади розвитку статевих органів, гормональні розлади, інфекції, що передаються статевим шляхом (гонорея, сифіліс, трихомоніаз, хламідіоз, уреоплазмоз, мікоплазмоз, гарднерельоз, кандидоз, вірус герпесу, цитомегаловірус, токсоплазмоз), імунні порушення, психоемоційні розлади [10].

Виникнення жіночого непліддя може бути пов'язане з патологією репродуктивної системи жінки та низкою екстрагенітальних захворювань. Згідно з даними ВООЗ, виділяють декілька причин непліддя. Понад 50,0 % становить ендокринне непліддя. Наступна група причин – запальні захворювання статевих органів. Запальні процеси статевих органів різної локалізації по-різному впливають на виникнення непліддя. Найбільше значення мають запальні процеси матки та маткових труб. Певну роль відіграють хронічні інфекції: туберкульоз, сифіліс, хламідіоз [1].

Причиною неплідності може бути ендометріоз статевих органів будь-якої локалізації.

Серед інших причин: хронічні інтоксикації (ртуть, свинець, алкоголь, тютюн) та професійні шкідливості (рентген-опромінення, робота з радіоізотопами), вібрації, емоційні хронічні стреси та фізична перевтома (майстри великого спорту, наприклад). Ряд захворювань обміну речовин – ожиріння, гіпо- та гіперфункція щитоподібної залози, цукровий діабет – також є причиною непліддя. Природжені вади розвитку статевих органів та неправильні положення статевих органів трапляються рідко, але можуть спричинити непліддя.

До непліддя можуть призводити хірургічні втручання в черевній порожнині, а також генні та хромосомні аберації [13].

Загальновідомо, що в людських популяціях вже накопичений тягар генетичної патології і більш ніж 10,0 % в Європейському регіоні припадає саме на природжені вади та спадкові хвороби, які протягом останніх років посідають одне з чільних місць у захворюваності, інвалідності та смертності [7, 9].

Для проведення даного дослідження було поставлено наступне завдання – проаналізувати частоту неплідних шлюбів методом “випадок – контроль” за період 2010-2013 рр., оцінити роль факторів ризику виникнення природжених вад розвитку (ПВР) у родинах із випадками непліддя в анамнезі при порівнянні репродуктивного, соматичного та генетичного анамнезу, оптимізувати схему медико-генетичного консультування неплідних подружніх пар та впровадити її у Львівському обласному клінічному перинатальному центрі.

Мета дослідження. Оптимізувати схему медико-генетичного консультування подружніх

пар із випадками непліддя в анамнезі та встановити її ефективність на досвіді роботи Львівського обласного клінічного перинатального центру.

Матеріал і методи. Для реалізації зазначеної мети було проведено збір та аналіз клінічно-епідеміологічних і медико-статистичних даних первинної документації.

На кожен випадок заповнено “Карту реєстрації первинного непліддя” та як контроль 1 “Карту реєстрації подружньої пари, яка народила живу доношену здорову дитину”, народжену в найкоротший проміжок часу (згідно з методичними рекомендаціями “Організація генетичного моніторингу”) [11]. Отримані дані стандартизовано згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я десятого перегляду (МКХ – 10) та оброблено методами варіаційної статистики за допомогою пакета програм “Statistika 5” та Microsoft Excel – 2000 [6,15].

Заповнено 90 “Карт реєстрації первинного непліддя” та для контролю – 90 “Карт реєстрації подружньої пари, яка народила живу доношену здорову дитину», народжену в найкоротший проміжок часу.

Подружжя в обох обстежуваних групах проживали разом.

Результати дослідження та їх обговорення. Середнє значення віку жінок із первинним непліддям становило 20-42 роки, у чоловіків – 23-43 роки, що не склало статистично значимої різниці ($p>0,05$) з контрольною групою, у якій цей показник становить 21-39 років, у чоловіків – 22-40 років.

Більшість подружжя з первинним непліддям (92,0 %) були народжені у м. Львові і Львівській області, 8,0 % – в інших областях Західного регіону (Тернопільська, Вінницька, Івано-Франківська) та одне подружжя – у Київській області. У контрольній групі 94,0% подружніх пар народились у м. Львові і Львівській області та 6,0 % – у Рівненській, Миколаївській та Івано-Франківській областях. Отже, при порівнянні місця народження подружніх пар основної групи, не виявлено статистично значимої різниці ($p>0,05$) з даними контрольної групи. Проживали подружні пари досліджуваної та контрольної групи у м. Львові та Львівській області.

Маса тіла в жінок із первинним непліддям становила 49-77 кг, у чоловіків – 74-98 кг, що статистично не відрізнялося від результатів у контрольній групі – жінки – 45-80 кг, чоловіки – 75-92 кг ($p>0,05$).

Зріст пацієток в основній групі коливався в межах 154-172 см, чоловіків – 165-187 см, у контрольній – жінок – 156-175 см та чоловіків – 169-180 см, що статистично не відрізнялось ($p>0,05$).

Розподіл жінок за групою крові в досліджуваній групі був наступним: O(I) – сім осіб, A(II) – 14, B(III) – шість, AB(IV) – три, приналежність за Rh-фактором – Rh(+) – 24 пацієтки, Rh(-) – шість; чоловіків – O(I) – 10 осіб, A(II) – 15, B(III) – чоти-

Таблиця 1

Соціально-професійна приналежність подружньої пари з первинним непліддям

Професія	Жінки		Чоловіки		P
	n=90	%	N=90	%	
Бухгалтер, економіст	32	35,6	19	21,1	>0,05
Приватний підприємець	10	11,1	39	43,3	>0,05
Водій	-		11	12,2	>0,05
Будівельник, фермер	-		21	23,3	>0,05
Майстер пошиття одягу	9	10,0	-		>0,05
Продавець	18	20,0	-		>0,05
Домогосподиня	21	23,3	-		>0,05

Таблиця 2

Соціально-професійна належність подружньої пари, у якій народилася жива доношена здорова дитина

Професія	Жінки		Чоловіки		P
	n=90	%	N=90	%	
Бухгалтер, економіст	37	41,1	21	23,3	>0,05
Приватний підприємець	14	15,6	41	45,6	>0,05
Водій	1	1,1	9	10,0	>0,05
Будівельник, фермер	-		18	20,0	>0,05
Викладач, бібліотекар	7	7,8	1	1,1	>0,05
Провізор, медсестра	5	5,6	-		>0,05
Домогосподиня	26	28,9	-		>0,05

ри, АВ(IV) – одна, належність за Rh-фактором – Rh(+) – 25, Rh(-) – п'ять. При цьому не спостерігалось статистично значимої різниці ($p>0,05$) цих даних із даними контрольної групи: жінки О(I) – вісім осіб, А(II) – 13, В(III) – п'ять, АВ(IV) – чотири, належність за Rh-фактором – Rh(+) – 26 пацієнток, Rh(-) – чотири; чоловіків – О(I) – 12, А(II) – 13, В(III) – п'ять, АВ(IV) – 0, належність за Rh-фактором – Rh(+) – 27, Rh(-) – троє.

Подружжя в обох обстежених групах були українцями.

У 78,9 % жінок із первинним непліддям була вища освіта, у 23,8 % – середня спеціальна, у чоловіків – 71,8 % і 24,3 % відповідно, що статистично не відрізнялося ($p>0,05$) від даних групи контролю – 74,2 % жінок із вищою освітою та 23,9 % – із середньою спеціальною; у чоловіків – 75,6 % та 22,8 % відповідно.

У таблицях 1 та 2 представлені дані щодо соціально-професійної належності подружніх пар.

З даних, поданих у таблицях 1 та 2, можна відзначити, що соціально-професійна належність подружніх пар статистично не відрізнялась ($p>0,05$).

Контакт із професійними шкідливостями спостерігався у 9 (10,0 %) жінок основної групи (майстри пошиття одягу) та в жодній пацієнтки контрольної групи ($p<0,05$). Серед чоловіків ос-

новної групи, контакт із професійними шкідливостями спостерігався у 21 особи (23,3 %) – будівельники та у 18 чоловіків групи контролю (20,0 %), що статистично не відрізнялося ($p>0,05$).

Не спостерігалось статистично значимої різниці ($p>0,05$) щодо частоти куріння серед подружніх пар із первинним непліддям – у 21 жінки (23,3 %) і у 29 чоловіків (32,2 %), та в подружніх пар контрольної групи – у 18 жінок (20,0 %) і у 25 чоловіків (27,8 %).

У таблиці 3 подано аналіз гінекологічних захворювань у жінок із первинним непліддям та жінок, що народили живу доношену здорову дитину.

Як зазначено в табл. 3, у групі жінок із первинним непліддям найчастіше спостерігалися гідросальпінкс та сактосальпінкс – 31 пацієнтка (34,4 %), у 26 – кісти яєчників (28,9 %), у 24 – склерокістоз яєчників (26,7 %) та виявлено три випадки туберкульозу яєчників (3,3 %). У контрольній групі у трьох жінок зафіксовано фіброміому матки (3,3%) та у дванадцяти – кісти яєчників (13,3 %). Отже, при порівнянні спектра гінекологічних захворювань пацієнток основної групи виявлено статистично значиму різницю з результатами контрольної групи – ($p<0,05$).

Хронічні екстрагенітальні захворювання, а саме хронічний пієлонефрит, виявлено у трьох

Таблиця 3

Частота гінекологічних захворювань у жінок із первинним непліддям та жінок, що народили живу доношену здорову дитину

Гінекологічні захворювання	Групи жінок:				p
	з первинним непліддям		що народили здорових дітей		
	n=90	%	n=90	%	
Фіброміома матки	8	8,9	3	3,3	<0,05
Склерокістоз яєчників	24	26,7	0	0	<0,05
Гідросальпікс, сактосальпікс	31	34,4	0		<0,05
Кісти яєчників	26	28,9	12	13,3	<0,05
Туберкульоз маткових труб	1	1,1	0	0	<0,05

жінок із первинним непліддям (13,3 %) та у двох – із групи контролю (10,0%), що статистично не відрізнялося ($p>0,05$). Хронічні інфекції спостерігалися у двох жінок (8,9 %) із первинним непліддям і шести жінок, що народили живу доношену здорову дитину ($p>0,05$).

Не було зареєстровано жодного випадку онкологічних захворювань у пацієнок обох груп.

В основній групі від непліддя лікувалося 35 жінок (38,9 %), що статистично відрізнялось ($p<0,05$) від даних контрольної групи, в якій тільки сім жінок (7,8 %) отримували лікування від непліддя.

Середнє значення віку початку менструації в жінок із первинним непліддям складало ($13,8\pm 0,9$) років і не мало статистично значимої різниці ($p>0,05$) з даними жінок контрольної групи, у якій цей показник становив $13,5\pm 0,9$.

Менструальний цикл пацієнок обох груп становив 20-35 днів, менструації тривали три-вісім днів.

Регулярне вживання гормональних контрацептивів спостерігалось в 3,3 % жінок основної групи та в 3,3% жінок групи контролю.

Наявність фізичної травми та психічного стресу було заперечено в обох досліджуваних групах.

При порівнянні генетичного анамнезу жінок досліджуваної та контрольної груп не було зареєстровано жодних аномалій розвитку та генетичних порушень.

У сестри пацієнтки з первинним непліддям виявлено порушення слуху і мовлення та в сестри чоловіка в подружній парі з непліддям виявлений синдром Дауна, що статистично відрізнялося ($p<0,05$) з даними контрольної групи, де не спостерігалось жодних аномалій розвитку в близьких родичів.

В обох групах шлюб не був кровноспоріднений.

Отримані дані вказують про необхідність уваги фахівців щодо якості діагностики, повноти реєстрації та профілактичних заходів запобігання виникненню непліддя.

Висновки

1. Доведена достовірна різниця в частоті контакту членів сімей із професійними шкідливостями між основною та контрольною групами.

2. При порівнянні спектра гінекологічних захворювань пацієнок основної групи виявлено статистично значиму різницю з результатами контрольної групи – ($p<0,05$).

3. У досліджуваній групі від непліддя лікувалося 35 жінок (38,9 %), що статистично відрізнялося ($p<0,05$) з контрольною групою, у якій сім жінок (7,8 %) отримували лікування від непліддя.

4. Серед близьких родичів жінок досліджуваної групи, виявлено вади розвитку, що статистично відрізнялося ($p<0,05$) з контрольною групою, де не спостерігалось жодних аномалій розвитку в близьких родичів.

Перспективи подальших досліджень. Результати досліджень вказують на необхідність подальшого вивчення особливостей соматичного і репродуктивного статусу в подружжя з непліддям із використанням методу “випадок-контроль”, моніторингу генетичних порушень та природжених вад розвитку в жінок, чоловіків та їх близьких родичів з метою оцінки та запобігання факторам ризику виникнення ПВР у родинах із випадками непліддя в анамнезі, що дасть можливість проведення профілактики виникнення вад у плода, виявити ті фактори, на які можна вплинути.

Література

1. Гаврилюк А.М. Роль HLA-антигенів у порушеннях репродуктивної функції жінки / Гаврилюк А.М. // Мед. асп. здоров'я жінки. – 2010. – №2. – 29 с.
2. Гойда Н.Г. Нормативно-правове регулювання діяльності служби планування сім'ї та збереження репродуктивного здоров'я / Н.Г. Гойда, О.Ю. Бісарін // Нац. мед. акад. післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України. – 2012. – VII/VIII. – 4(90).
3. Снікєєва В.М. Наукове обґрунтування функціонально-організаційної моделі збереження репродуктивного здоров'я сільських жінок на регіональному рівні: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. мед. наук.: 14.02.03. – К.: 2007. – 20 с.
4. Засипка Л.Г. Вплив на репродуктивну функцію комплексу факторів зовнішнього середовища / Л.Г. Засипка // Одес. мед. ж. – 2008. – № 5 (109). – С. 31-33.

5. Кривел Р. Заплановане батьківство в Україні: мотиваційні фактори та перешкоди на шляху використання абортів та контрацептивних послуг в Україні / Презентація, зроблена в Університетському коледжі Лондонської школи слов'янських та східноєвропейських досліджень, 15 вересня, 2008. http://ukraine.usaid.gov/sites/default/files/mtc_chapters1-3.pdf.
6. Пилипенко М.І. Елементи медичної статистики. Лекція 4. Аналіз якісної варіації / М.І. Пилипенко, В.Г. Книгавко, Є.Б. Радзішевська // Укр. реферат. ж. – 2000. – Т.8, № 4. – С. 387-391.
7. Результаты пренатального скрининга хромосомной патологии в Москве / М.А. Курцер, В.А. Гнетецкая, В.В. Миткин [и др.] // Акушерство и гинекол. – 2010. – № 3. – С. 32-35.
8. Роль застосування цитогенетичного дослідження та генетичного консультування при обстеженні подружніх пар з безпліддям, які звернулися до послуг допоміжних репродуктивних технологій / О.Г. Євсєєнкова, Л.І. Бришевац, Д.В. Процюк [та ін.] // Нац. мед. акад. післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. – К., Україна. – Інститут репродуктивної медицини, м. Київ, Україна. http://archive.nbuv.gov.ua/portal/chem_biol/Aragki/2010_19/140-155.pdf.
9. Руденко В.І. Аналіз медичної документації батьків, у яких народилися діти з природженими вадами розвитку / В.І. Руденко // Одес. мед. ж. – 2009. – № 2 (112). – С. 59-62.
10. Тимченко О.І. Генофонд і здоров'я: розвиток методології оцінки / О.І.Тимченко, А.М. Сердюк, С.С. Карташова. – К.: Міжрегіональний видавничий центр "Медінформ", 2008. – 184 с.
11. Тимченко О.І. Законодавче і методологічне забезпечення генетичного моніторингу населення України / О.І. Тимченко, О.І. Турос // Педіатрія, акушерство та гінекол. – 1999. – № 4. – С. 147.
12. Хасаян О.В. Результати клінічного обстеження жінок Буковинського регіону / О.В. Хасаян, Л.І. Іванюта // Бук. мед. вісник. – 2007. – Т. 11, № 1. – 22 с.
13. Юзько О.М. Застосування допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні / О.М. Юзько, Т.А. Юзько // Репродукт. мед. Жін. лікар. – 2010. – № 2. – С. 30-34.
14. Яцків О. Причини і форми чоловічого непліддя та методи діагностики еякуляту як основного показника чоловічого здоров'я / О. Яцків, А. Тарновська // Вісн. Львів. ун-ту. Серія біологічна. – 2012. випуск 60. – С. 4-20.
15. Annual Report 2003 with data for 2001 // International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System. Published by the International Centre for Birth Defects. Director P. Mastroiacovo. – Roma – Italy, 2004. – P. 112.

АНАЛІЗ ФАКТОРОВ ВОЗНИКНОВЕННЯ ВРОЖДЕНИХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В СЕМЬЯХ, ГДЕ БЫЛИ СЛУЧАИ БЕСПЛОДИЯ В АНАМНЕЗЕ

Н.В. Зборовская, Н.С. Лукьяненко

Резюме. Проспективно проведен анализ клинико-эпидемиологических и медико-статистических данных первичной документации за период 2010-2013 гг., подобранных методом "случай-контроль", а именно регистрационных карт супружеских пар, у которых наблюдались случаи бесплодия в анамнезе. На каждый зарегистрированный случай бесплодия заполнена "Карта регистрации первичного бесплодия" и в качестве контроля 1 "Карта регистрации супружеской пары, у которой родился живой доношенный здоровый ребенок", который родился в самый короткий промежуток времени [13]. Зарегистрировано три женщины (10,0 %) с первичным бесплодием, которые контактировали с профессиональными вредностями (мастера по пошиву одежды, которые пострадали от воздействия шума и вибрации) и ни одного случая у женщин контрольной группы ($p < 0,05$). У пациенток группы исследования в 66,7 % случаев наблюдались гинекологические заболевания: гидросальпинкс и сактосальпинкс – девять пациенток (30,0 %), у пяти – кисты яичников (16,7 %), у трех – склерокистоз яичников (10,0 %) и зафиксирован один случай туберкулеза яичников (3,3 %), что статистически отличалось ($p < 0,05$) от контрольной группы, в которой только у двоих пациенток обнаружены кисты яичников (6,7 %). В группе исследования 17 женщин получали лечение от бесплодия, что статистически отличалось ($p < 0,05$) от контрольной группы, в которой только две женщины получали лечение (6,7 %). Среди близких родственников пациенток группы исследования обнаружено нарушение слуха и речи у сестры женщины с первичным бесплодием и синдром Дауна у сестры мужа супружеской пары с бесплодием, что статистически отличалось ($p < 0,05$) от контрольной группы, где не наблюдалось аномалий развития у близких родственников.

Ключевые слова: эпидемиология, женское бесплодие, мужское бесплодие.

ANALYSIS OF FACTORS OF CONGENITAL MALFORMATIONS IN FAMILIES WHERE THERE WERE CASES OF INFERTILITY IN ANAMNESIS

N.V. Zborovska, N.S. Lukianenko

Abstract. Analyses of clinical, epidemiological, medical and statistical data of source documents over the period of 2010-2013 have been carried out prospectively. The data were selected using the method "case-control", namely, registration forms of couples with infertility cases in anamnesis. For each registered case of infertility "Registration Card of primary infertility" was filled in and, as a control, "Registration card of a couple who gave birth to alive full-term healthy baby" born in the shortest period of time (according to methodical recommendations "The organization of genetic monitoring" [13]. 3 women (10,0 %) with primary infertility who contacted with occupational hazards (masters of tailoring services who suffered from noise and vibration) and no such cases in women in the control group ($p < 0,05$). In women, of the studied group in 66,7 % of cases were observed gynecological diseases: Hydrosalpinx and saktosalpinx – 9 patients (30,0 %), 5 – Ovarian cysts (16,7 %), 3 – Ovarian sklerokistoza (10,0 %) and recorded one case of ovarian tuberculosis (3,3 %), that is statistically different ($p < 0,05$) from the data of the control group – in which only two patients had ovarian cysts (6,7 %). In the studied group 17 women (56,7 %) were treated for infertility, which was statistically different ($p < 0,05$) from the data of

the control group, in which only 2 women (6,7 %) received treatment for infertility. Among the relatives of women of the studied group were people with loss of hearing and speech. That was the sister of the woman with primary infertility. And the husband's sister of the couple with infertility suffered from Down syndrome that is statistically different ($p < 0,05$) from the data of the control group, in which there were no anomalies among the relatives.

Key words: epidemiology, female infertility, male infertility.

Institute of Hereditary Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Lviv)

Рецензент – проф. О.М. Юзько

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 172-177

Надійшла до редакції 16.09.2014 року

© Н.В. Зборовська, Н.С. Лук'яненко, 2014

УДК 614.2(477)

Г.М. Урсол¹, О.А. Скрипник², О.М. Василенко³

ПРИВАТНИЙ СЕКТОР СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – АКТИВНИЙ РЕЗЕРВ ПІДВИЩЕННЯ ДОСТУПНОСТІ ТА ЯКОСТІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ: ДОСВІД КІРОВОГРАДСЬКОЇ ОБЛАСТІ

¹Приватне підприємство приватна виробнича фірма «Ацинус»

²Департамент охорони здоров'я Кіровоградської облдержадміністрації

³Приватне підприємство «Лікарня Святого Луки»

Резюме. У статті відображені основні проблеми функціонування системи охорони здоров'я України, особливості формування та переваги приватного сектору системи охорони здоров'я України та висвітлено досвід діяльності приватних медичних структур Кіровоградської області.

Ключові слова: медична допомога, приватні установи охорони здоров'я, державні соціальні стандарти, державно-приватне партнерство, програма соціального замовлення.

Вступ. Структурно-функціональна модель організації надання медичної допомоги в Україні базується на державних і комунальних медичних закладах за партнерської участі приватної медицини як невід'ємної її складової.

Приватний сектор медицини України, що налічує понад 22000 зареєстрованих суб'єктів підприємницької діяльності, де працює близько 200 тисяч співробітників галузі охорони здоров'я, постійно надає медичну допомогу десяткам мільйонів населення України, забезпечує його необхідною кількістю медикаментів, товарів і виробів медичного призначення, щорічно розвантажуючи державний бюджет охорони здоров'я України на 1,8-2 мільярди гривень.

Окрім основної мети – надання доступних та якісних медичних послуг населенню, – діяльність приватних установ охорони здоров'я спрямована на отримання прибутку та, як правило, на залучення інвестиційних коштів.

Держава підтримує розвиток приватного сектору в медичній сфері: щорічно МОЗ України видає близько двох тисяч ліцензій на здійснення господарської діяльності в медичній практиці фізичним особам-підприємцям і юридичним особам. Крім того, один із законопроектів із питань запровадження загальнообов'язкового державного соціального медичного страхування, який був внесений до парламенту України, передбачає

можливість участі в системі страхування медуктанов недержавної форми власності.

Хоча слід зауважити, що кроків, яких вживає держава щодо розвитку державно-приватного партнерства у сфері охорони здоров'я, недостатньо. На даний час з боку держави не розроблена дієва система сприяння приватній медицині, як соціально значимому сектору економіки, в основі якої повинен бути відповідний комплекс заходів щодо пільгового оподаткування, кредитування, оплати комунальних послуг, партнерського рівноправ'я державних і приватних закладів охорони здоров'я тощо. Тому розвиток приватної медицини зумовлений виключно потребами ринку, на якому медичні послуги виступають як товар.

Кон'юнктура сучасного ринку медичних послуг є певною мірою сприятливою для приватного сектору медицини, про що свідчить поступове збільшення за останні роки темпів росту (понад 200 %) більш потужних клінік, медичних центрів. Однак врегулювання складних економіко-соціальних відносин між державними і комунальними закладами охорони здоров'я з одного боку, приватними медичними закладами – з другого боку та державою з її фіскальними і ліцензійними вимогами до приватних закладів охорони здоров'я як до суб'єктів господарювання – з третього боку, на даний час не є державною прерогативою, а тому вирішуються приватними за-

кладами охорони здоров'я виключно самостійно, виходячи з умов, в яких вони розвивають свій бізнес.

Мета дослідження. Відобразити основні проблеми функціонування системи охорони здоров'я України, особливості формування та переваги приватного сектору системи охорони здоров'я України на прикладі досвіду діяльності приватних медичних закладів Кіровоградської області.

Матеріал і методи. Проаналізовано статистичні дані приватного сектору медицини, основні показники витрат державних і комунальних закладів охорони здоров'я (на прикладі Кіровоградської області).

Результати дослідження та їх обговорення. Відсутність чіткої державної програми, спрямованої на вирішення проблеми врегулювання складних економіко-соціальних відносин у сфері охорони здоров'я, породжує певну залежність приватних закладів охорони здоров'я від сприятливості кон'юнктури ринку медичних послуг. Це, у свою чергу, породжує проблему нестабільності приватного сектору медицини. За даними досліджень із кожної сотні створених медичних центрів з 1995 року до тепер «дожили» 46, стоматологічних кабінетів – 66, аптечних закладів – 89, приватних конструкторських бюро і малих підприємств з конструювання і виробництва медичної апаратури, інструментів і обладнання – лише 11. З них 41,5 % не змогли вийти на необхідну рентабельність своєї роботи, своєчасно виплатити отримані в банках кредити; 14,1 % – були змушені закритися з приводу нерационального їх розташування, підвищення орендної плати, розриву договорів на оренду через свою юридичну необізнаність; 18,3 % – не витримали податкового тиску, свавілля контролюючих органів; 9,3 % – були позбавлені ліцензій, або не поновили їх на наступний період; 1,8 % – зупинили свою діяльність із причин конфліктів між пацієнтами та закладом; 11,0 % – визнали себе банкрутами через недосконале і некваліфіковане керівництво з боку керівників цих підприємств, установ і закладів; 4,0 % – становлять інші причини.

Вищенаведене свідчить про слабку юридичну, економічну, соціальну базу, яка ще існує при формуванні сектору приватної медицини [1] та про відсутність інтересу держави до заповнення цієї прогалини відповідною нормативною базою з подальшим навчанням організації і управлінням охороною здоров'я в умовах провадження господарської діяльності з медичної практики приватними суб'єктами господарювання.

Саме тому кон'юнктуру ринку медичних послуг для приватних закладів визначає в основному споживач, який платить у приватних лікувально-профілактичних закладах переважно за сервіс, який включає [3]: оперативність (прийом за записом); достатній час прийому; відповідальність і більш організоване ставлення з боку персоналу до процесу лікування; можливість якіснішої діагностики і лікування за

рахунок наявності в штаті і серед консультантів практично всіх необхідних лікарів, які працюють у команді; ввічливість і уважність персоналу; хороше устаткування; додаткові послуги; зручний і приємний інтер'єр у самому закладі.

Основними конкурентними перевагами приватної медицини перед державною є доступність, оснащеність, кваліфікація персоналу і зв'язок із потужними лікувальними установами, вартість, позиціонування на ринку [2, 3].

Усе це створює певний імідж приватного сектору медицини як ресурсу, який має безліч вигод для держави і який не потребує капіталовкладень, а лише нормативно-врегульованого підґрунтя для своєї діяльності. Найголовнішою вигодою держави в підтримці розвитку приватного сектору системи охорони здоров'я України є вагомий внесок приватної медицини у фінансування галузі. Так, за даними окремих українських авторів, «тіньовий ринок» медичних послуг в Україні складає близько 2 млрд дол. США на рік (приблизно 26 млрд грн), що перевищує на 2/3 бюджет галузі охорони здоров'я на рік. При виведенні цих коштів з тіні держава лише у вигляді податків зможе одержати майже 150 млн. грн на рік. Окрім цього, приватні лікувально-профілактичні заклади знімають понад 10 % навантаження з державних лікарень та поліклінік [2, 3].

Якщо розглядати реалізацію відповідних державних соціальних стандартів, що визначають гарантії населенню щодо отримання медичної допомоги, то картина не зовсім райдушна.

Стаття 49 Конституції України гарантує для всіх безоплатність медичної допомоги при тому, що в статті 95 Основного Закону визначено інше – «...Виключно законом про Державний бюджет України визначаються будь-які видатки держави на загальносуспільні потреби, розмір і цільове спрямування цих видатків...» [5]. Іншими словами: у даному випадку медична галузь щороку отримує стільки коштів, скільки є в державній казні.

Постановою Кабінету Міністрів України від 17 серпня 1998 року № 1303, яка визначає пільговий відпуск лікарських засобів за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування, функція їх фінансування відведена місцевим органам влади на рівні міст і районів [6]. Якщо брати дані Кіровоградської області, то з року в рік зазначені видатки не перевищують 1-2 % від потреби.

У державі за увесь період існування незалежної України не визначено навіть рівня гарантованої державою безоплатної медичної допомоги населенню. При спробі прорахувати у 2002 р. мінімальні витрати на безоплатну гарантовану допомогу лише при невідкладних станах, ця сума склала майже три річних бюджети всієї галузі охорони здоров'я країни. Тому постанова Кабінету Міністрів України від 11.07.2002 року № 955, хоча і входить до переліку соціальних нормативів, проте не діє [7].

Цей перелік можливо продовжувати, але такі соціально важливі функції, як гарантії стоматологічної допомоги декретованим контингентам населення, особливо дітям і ветеранам (у т.ч. вартісне зубопротезування), пільгове забезпечення ліками певних категорій населення та інше, можливо організувати шляхом переведення фінансування через адресну грошову допомогу тим контингентам населення, які цього потребують, і залучити приватний сектор медицини для додаткового обслуговування цієї величезної кількості пацієнтів, проте за цільові кошти, що виділила держава конкретному адресату. Натомість маємо потік скарг, неможливість надання адекватної допомоги через недостатність бюджетних коштів, безпорадність медичних працівників та намагання вирішення проблем через примусові «добровільні внески». Враховуючи певні відмінності щодо організації діяльності державних і недержавних медичних закладів, існують певні «інформаційні міфи» стосовно їх взаємовідносин. Наведемо деякі з них.

По-перше, це позиція, що за додатково оплачені медичні послуги можливо сподіватися на кращий результат для пацієнта. Зворотним процесом такої постановки питання є ситуація, коли пацієнт приносить результати вартісних діагностичних досліджень із приватних медичних структур, а їх повторно призначають для перевірки ще й у державному закладі. У результаті – нові бюджетні витрати на розхідні матеріали, додаткова витрата часу медичних працівників державного сектору та інші супутні витрати. Якщо врахувати, що в структурі державних видатків на медичну галузь до 80-85 % коштів це заробітна плата, до 12 % – комунальні платежі, то 3-8 %, що залишаються, не покривають і мінімальної потреби на інші видатки. У результаті ці обстеження повторно проводяться за кошти пацієнтів, які надходять на спеціальний рахунок медичних закладів у вигляді «добровільних внесків», і після оприбуткування вважаються як бюджетні кошти.

По-друге, існує упередження, що надавши приватному медичному закладу право на виписку лікарняних листів, вони і цю функцію переведуть у спосіб особистого збагачення, де листок непрацездатності стане «товаром».

Ми вважаємо, що даний аспект необхідно розглянути в етичній та професійній площині, і він абсолютно не дає ніяких переваг приватним закладам, адже в корумпованого лікаря державного закладу охорони здоров'я листок тимчасової непрацездатності також може бути «нелегальним товаром».

По-третє, оформлення медичного огляду, наприклад, для вступу абітурієнта до вищого навчального закладу чи вступу на службу до підрозділів надзвичайних ситуацій, Збройних Сил України вимагається лише в державних закладах охорони здоров'я, мотивуючи це тим, що людина дійсно пройде даний медичний огляд, а не «купить» готову довідку.

З цього приводу слід зазначити, що інформативність імовірних обстежень, проведених у приватному закладі, може бути в рази вищою за ту, що дають обстеження на застарілому обладнанні центральної районної лікарні. Тому, людина, яка зацікавлена у вивченні стану свого здоров'я піде до приватного закладу на обстеження, а вже районний лікар, призначивши повторно кілька аналізів, виписе довідку, все одно спираючись на результати попереднього, більш інформативного обстеження. І знову ж повертаємося до розгляду даної проблеми в етичній площині і площині корупції, що ніяким чином не може ставити приватного лікаря в розряд корупціонерів автоматично, оскільки він відповідає не лише своєю репутацією, а й подальшою можливістю провадження господарської діяльності з медичної практики.

Перелік подібних вигадок довгий, і необхідно ставитися до них адекватно та толерантно, адже не залежно від форми власності в медичних структурах працюють медичні працівники, які закінчували одні і ті ж медичні навчальні заклади, мають відповідний багаж знань і навичок, проте вирізняються можливостями матеріально-технічного забезпечення своєї діяльності. До речі, чомусь в країні продовжує існувати норма, що стаж роботи лікаря в приватному медичному закладі не враховується до стажу, який дає право на надбавку за вислугою років у разі його переходу в державний заклад.

Якщо брати регіональний формат, то лише в Кіровоградській області на даний час працює 306 суб'єктів підприємницької діяльності, що здійснюють господарську діяльність з медичної практики: 273 фізичні особи-підприємці (89,2 %) і 33 юридичні особи (10,8 %). Стоматологічний сегмент становить 71,2 %. Фармацевтична складова приватного сектору медицини в області налічує 73 заклади: 1 ЗАТ, 19 ТОВ та 53 ПП і ФО-П з розгалуженою мережею аптек і аптечних підрозділів (більш як 300 одиниць) за наявності лише однієї державної аптеки та восьмикомунальної форми власності.

Найбільша приватна медична установа області – приватне підприємство-приватна виробнича фірма «Ацинус» разом із бізнес-партнером приватним підприємством «Лікарня Святого Луки» щороку обслуговує амбулаторно понад 32 тис. пацієнтів, до 500 екстрених викликів на дому, проводить до 145 тис. лабораторних досліджень, до 13 тис. УЗД, до 5 тис. рентгенографічних досліджень, понад 4 тис. КТ, 3,5 тис. МРТ (для порівняння: обласна лікарня у 2013 році провела 3258 КТ досліджень, 3123 МРТ, обласний онкологічний диспансер у 2013 р. – 4141 КТ) тощо. Стационарно в медичному закладі лікується щороку понад 1600 пацієнтів, проводиться до 1 тис. оперативних втручань при показнику оперативної активності 55-60 % і середній тривалості лікування до п'яти діб. Напрацьовано значний досвід щодо проведення дистанційних консультацій і запрошення кращих лікарів, у т.ч. з-за кордону, для

проведення майстер-класів, складних оперативних втручань, що значно підвищує доступність пацієнтів до високоспеціалізованої медичної допомоги і сприяє підвищенню професійного рівня лікарів, які задіяні в цьому процесі.

Іншими словами, це обсяги роботи Центральної районної лікарні району з населенням у 30 тис. жителів і рівень обласних ЛПЗ стосовно забезпечення високоспеціалізованого діагностичного процесу.

Отже, приватний сектор медицини – це величезний резерв для надання доступних і якісних медичних послуг.

Наведені моменти переконливо свідчать про те, що при неспроможності держави на даному етапі реалізувати повноцінну діяльність прийнятої в Україні структурно-функціональної моделі організації надання медичної допомоги, необхідно до моменту запровадження загальнообов'язкового медичного страхування переглянути позицію щодо ролі приватного сектору медицини з наданням йому більшого соціального статусу та розширення можливостей для функціонування. Не виключено, що вже назріла необхідність переходу на державно-приватне партнерство з уведенням соціальних замовлень приватним медичним закладам і установам на ті діагностичні та лікувальні медичні послуги, які поки що не готові надавати державні та комунальні медичні заклади.

Кіровоградщина має відповідний ресурс для створення на її базі пілотного проекту реформування охорони здоров'я в даному напрямку. Базовим медичним закладом могла би стати зазначена повнопрофільна приватна лікарня (ПП ПВФ «Ацинус» та ПП «Лікарня Святого Луки», яка до того ж має статус клінічної бази Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України), що обладнана найсучаснішим обладнанням. Крім того, дана лікарня має власну мережу аптечних закладів, здатних постачати медикаменти за дещо нижчими цінами, ніж у загальній мережі. Це з одного боку. З іншого боку є широке коло пацієнтів обласної лікарні, міської лікарні швидкої медичної допомоги та центральної міської лікарні м. Кіровограда, обласного кардіологічного диспансеру, обласного госпіталю інвалідів війни і ветеранів тощо, які потребують якісного обстеження, але не мають коштів.

Шляхом укладання договору про співпрацю між цими закладами та третьою стороною (наприклад обласною радою чи/та Кіровоградською міською радою) через створення відповідної програми соціального замовлення на рівні територіальних громад, жителі області мали б можливість безкоштовно отримувати якісні послуги з діагностики і лікування, держава зекономила б на придбанні високотехнологічного обладнання, навчанні лікарів та забезпеченні технічної справності, оновленні й модернізації такого обладнання, яке швидко матеріально та морально застаріває.

Висновки

1. Обґрунтовано, що основними конкурентними перевагами приватної медицини перед державною є наступні: доступність, оснащеність, кваліфікація персоналу і зв'язок із потужними лікувальними установами.

2. Доведено, що найголовнішими вигодами держави в підтримці розвитку приватного сектору системи охорони здоров'я України є, поперше, вагомий внесок приватної медицини у фінансування галузі та, по-друге, приватні лікувально-профілактичні заклади знімають навантаження з державних лікарень та поліклінік, адже на сьогоднішній день понад 10 % населення України обслуговується в приватних медичних кабінетах або приватних медичних центрах.

3. Запропоновано переглянути структурно-функціональну модель організації надання медичної допомоги в Україні з наданням більш соціального статусу та розширення можливостей приватного сектору медицини, у т.ч. виконання соціально важливих гарантій держави декретованим контингентам населення через використання виплаченої адресної фінансової допомоги, яка повинна замінити недостатнє бюджетне фінансування на дані цілі.

4. Як варіант зміни вектора функціонування зазначеної структурно-функціональної моделі стала пропозиція переходу на державно-приватне партнерство з уведенням соціальних замовлень.

Література

1. Руднев О.С. Особливості формування системи приватної медицини на сучасному етапі соціально-економічного розвитку України. [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://ufoz.com.ua/index.php/tu/statti2/62-statti1>.
2. Буравльов Л.О. Правове регулювання державного управління у сфері приватної медичної діяльності (теоретико-методологічні засади) // Здоров'я нації. – 2008. – № 1 (5). – С. 62-64.
3. Урсол Г.М. Стратегія реформ. Регулювання фінансових ресурсів галузі охорони здоров'я: від державного до приватного сектору / Г.М. Урсол, О.А. Скрипник, В.І. Бугро. – Кіровоград: ТОВ "Імекс ЛТД", 2009. – 404 с.
4. Дудка В.В. Переваги приватної медицини та вигоди держави у підтримці розвитку приватного сектору системи охорони здоров'я України / В.В. Дудка // Електронне наукове фахове видання "Державне управління: удосконалення та розвиток": Академія муніципального управління. – 2012. – № 1. – С. 47-48.
5. Конституція України: Ухвалена на п'ятій сесії Верховної Ради України 28 червня 1996 року, зі змінами, внесеними Законом України «Про внесення змін до Конституції України» № 2222-IV від 08.12.2004 року – К.: Вісник Верховної Ради України. – 2005. – № 2. – С. 44.
6. Постанова Кабінету Міністрів України від 17.08.1998 № 1303 «Про впорядкування безоплатного та пільгового відпуску лікарських засобів за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань». [Електронний ресурс] // Режим доступу: <http://zakon.nau.ua/doc/?code=550-2000-%EF>

7. Постанова Кабінету Міністрів України від 11.07.2002 р. № 955 "Про затвердження Програми надання громадянам гарантованої державної медичної допомоги". [Електронний ресурс] // Режим доступу: [http://](http://www.psyhealth.org.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=158:-955-11072002&catid=37:2009-05-21-10-04-14&Itemid=60)

www.psyhealth.org.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=158:-955-11072002&catid=37:2009-05-21-10-04-14&Itemid=60

**ЧАСТНЫЙ СЕКТОР ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ – АКТИВНЫЙ РЕЗЕРВ
УЛУЧШЕНИЯ ДОСТУПНОСТИ И КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ:
ОПЫТ КИРОВОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ**

Г.Н. Урсол, А.А. Скрипник, О.М. Василенко

Резюме. В статье отражены основные проблемы функционирования системы здравоохранения Украины и представлен опыт деятельности частных медицинских структур Кировоградской области.

Ключевые слова: медицинская помощь, частные заведения здравоохранения, государственные социальные стандарты, государственно-частное партнёрство, программа социального заказа.

**THE PRIVATE SECTOR OF HEALTH SERVICE OF UKRAINE IS AN ACTIVE RESERVE
OF IMPROVING THE ACCESSIBILITY AND QUALITY OF MEDICAL CARE:
THE EXPERIENCE OF KIROVOHRAD REGION**

G.M. Ursol¹, O.O. Skrypnik², O.M. Vasilenko³

Abstract. The article describes the main problems in the functioning of the health system of Ukraine, peculiarities of formation and benefits of the private sector of the health system of Ukraine and analyzes the experience of the activities of private medical organizations of Kirovohrad region.

Key words: medical care, private health institutions, state social standards, public-private partnership, the program of social order.

Private productive company "Atsinus"
Department of Health Care in Kirovohrad regional state administration
Private company Saint Luke Hospital

Рецензент – проф. В.Л. Таралло

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 177-181

Надійшла до редакції 14.08.2014 року

УДК 617.3(477.52)

В.Д. Шишук

СТАН ТРАВМАТИЗМУ В СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Медичний інститут Сумського державного університету

Резюме. У статті проаналізовано стан травматизму адміністративних одиниць Сумської області. Досліджено динаміку зростання травматизму в регіоні. Охарактеризовано структуру травм у розрізі адміністративних одиниць Сумської області. Визначено групи районів за рівнем травматизму.

Ключові слова: травматизм, спортивні, побутові, дорожньо-транспортні, вуличні, виробничі травми, групи районів за рівнем травматизму.

Вступ. Травматизм є складною медико-соціальною проблемою, актуальність якої полягає у зростанні рівня травматизму як в Україні, так і Сумській області зокрема. Особливо турбує зростання показників тяжкого травматизму, який призводить до втрати працездатності і переходу на інвалідність. Травми займають помітне місце серед причин смертності населення, особливо серед населення працездатного віку, що, у свою чергу, призводить до суттєвих соціально-економічних втрат. За даними ВООЗ, смертність від нещасних випадків на сьогодні знаходиться на третьому місці після серцево-судинних і онкологічних захворювань. На кожен випадок смерті від травм припадає близько 30 госпіталізацій і 300 звернень для отримання амбулаторного лікування [2]. Майже 30 % усіх хворих в амбулаторних умовах і 50 % хірургічних хворих у стаціонарах лікуються з приводу травм. 70 % всіх травм у чоловіків і 56 % – у жінок припадає на осіб працездатного віку [5, 7, 8].

Мета дослідження. Дослідити стан травматизму населення Сумської області та виконати групування районів за його рівнем.

Матеріал і методи. Статистичною базою дослідження стали дані медичних оглядів населення, проведених у Сумській області протягом 2007-2013 рр., інші статистичні дані та результати власних досліджень і спостережень.

Згідно зі статистичними даними [1], у Сумській області протягом 2007-2013 рр. рівень травматизму зріс на 3,2 % (рис. 1). Найбільш стрімке зростання травм спостерігалось у 2010 р., коли рівень травматизму збільшився на 8 % порівняно з попереднім роком. Причинами збільшення травматизму є зростання кількості побутових, вуличних, дорожньо-транспортних та спортивних травм.

Для встановлення рівня травматизму в розрізі адміністративних одиниць Сумської області проаналізовано кількість побутових, вуличних, дорожньо-транспортних, спортивних, виробничих та інших видів травм. Варто зазначити, що найбільша їх кількість припадає на побутові та вуличні травми (рис. 2).

Побутовий травматизм займає перше місце серед усіх травм населення. Структуру побутових травм складають поранення, опіки, забиття, вивихи тощо. Показово, що значний відсоток

таких травм пов'язаний із вживанням алкоголю. Побутові травми переважають у чоловіків, причому в осіб 18-25 років вони виникають у 5-6 разів частіше, ніж в осіб 45-55 років. Серед адміністративних одиниць області найвищий рівень побутового травматизму спостерігався у м. Суми (580,14 на 10 тис. осіб), а також Недригайлівському (455,31) та Ямпільському (346,38) районах, що значно перевищує середньообласний показник – 322,31 на 10 тис. населення.

На другому місці у структурі травматизму знаходяться вуличні травми. Переважно вони пов'язані з падінням, наприклад, під час ожеледиці. Найбільша кількість вуличних травм у 2013 р. зареєстрована в м. Суми (231,85 на 10 тис. осіб), Кролевецькому (174,10) та Путівльському (125,19) районах. У той же час найменші показники спостерігалися в Охтирському (6,61), Липоводолинському (10,58) та Великописарівському (10,78 на 10 тис. осіб) районах.

Значної шкоди здоров'ю населення завдає дорожньо-транспортний травматизм. Щороку в Україні в дорожньо-транспортних пригодах (ДТП) гине до 8 тис. осіб, а 40-42 тис. осіб отримують травми різного ступеня тяжкості. Збитки від ДТП в Україні становлять 1-4 % ВВП (більше 9 млрд грн) [3]. Не є винятком і Сумська область, де протягом 2011-2013 рр. рівень дорожньо-транспортного травматизму зріс на 5 %, причому особливо високі його показники фіксуються в осінньо-зимовий період.

Аналізуючи аварійність за місяцями в Україні, спостерігаємо найбільшу кількість ДТП наприкінці літа та осінні місяці (рис. 3). Це пояснюється тим, що за відносно високої інтенсивності руху транспорту (проведення збиральної кампанії) погіршуються погодні-кліматичні умови руху, експлуатаційний стан доріг (винесення ґрунту на дорогу транспортними засобами з необладнаних виїздів, перезволоження атмосферними опадами узбіч, особливо неукріплених), зменшується освітленість і видимість (скорочення тривалості світлового дня, тумани, дощі). Взимку аварійність продовжує залишатися на високому рівні, який зумовлений поганою видимістю внаслідок малої тривалості світлового дня, похмурою погодою, ожеледними утвореннями на дорожньому покритті.

Критичного стану аварійність на автошляхах досягає в останні дні кожного тижня: п'ятницю, суботу і неділю – саме в ці дні фіксується приблизно 46 % ДТП. Максимальна тяжкість наслідків ДТП (коли гине найбільша кількість людей) також припадає на вихідні дні (рис. 4) [6].

Розподіл скоєння ДТП за годинами доби, відповідно до результатів аналізу аварійності, з року в рік практично ідентичний. Переважна більшість автопригод скоюється учасниками дорожнього руху в другій половині доби (понад 65 %), причому 50 % із них у термін з 17 до 23 год. Пік кількості скоєних ДТП відзначається з 18 до 20 год (рис. 5). Натомість найбільш тяжкі наслідки мають ДТП, скоєні о 5 годині – у цей час кожна третя пригода призводить до смертельних наслідків.

Усі ДТП, відповідно до чинного законодавства, поділяються на 10 видів: зіткнення, перекидання, наїзд на транспортний засіб, що стоїть, наїзд на перешкоду, наїзд на пішохода, наїзд на велосипедиста, наїзд на гужовий транспорт, наїзд на тварину, падіння пасажира і падіння вантажу. Статистика свідчить, що більше половини (55,6 %) усіх ДТП – це зіткнення. Серед головних причин варто виділити порушення правил дорожнього руху: водіння автомобіля в стані сп'яніння, перевищення швидкості, перехід вулиці в недозволеному місці або на червоне світло тощо [6]. Найбільша кількість дорожньо-транспортних травм у 2013 р. зафіксована у м. Суми (9,03 на 10

тис. осіб), Охтирському (8,20) та Роменському (8,15) районах, що зумовлено високою інтенсивністю руху в цих регіонах.

Аналіз виробничого травматизму показав, що за останні роки спостерігається тенденція до його зниження. Згідно з даними медичної статистики [1], у 2013 р. його рівень знизився на 36,6 % (рис. 6) порівняно з 2011 р. Найбільша кількість виробничих травм спостерігається у м. Суми (18,39 на 10 тис. осіб), Тростянецькому (3,25), Краснопільському (2,36) та Роменському (2,33) районах. Основними травмуючими факторами, які призвели до нещасних випадків, стали: дія предметів та деталей, що рухаються, розлітаються, обертаються (24,9 % від загального числа постраждалих), падіння постраждалого (21,7 %), пригоди на транспорті (15,9 %). Протягом 2012 р. виробничі травми призвели до загибелі 14 жителів області, що у 2,3 рази більше, ніж у 2011 р. Рівень смертельного травматизму становив 0,06 потерпілих на 1000 працюючих осіб [4].

Рівень спортивного травматизму порівняно з 2012 р. зріс з 5,59 до 5,64 на 10 тис. осіб. Найбільша кількість спортивних травм зафіксована у м. Суми (16,11), Недригайлівському (10,13) та Тростянецькому (7,31) районах, що значно перевищує середньообласний показник (5,64 потерпілих на 10 тис. осіб).

Результати дослідження та їх обговорення. Для встановлення рівня травматизму в Сумській

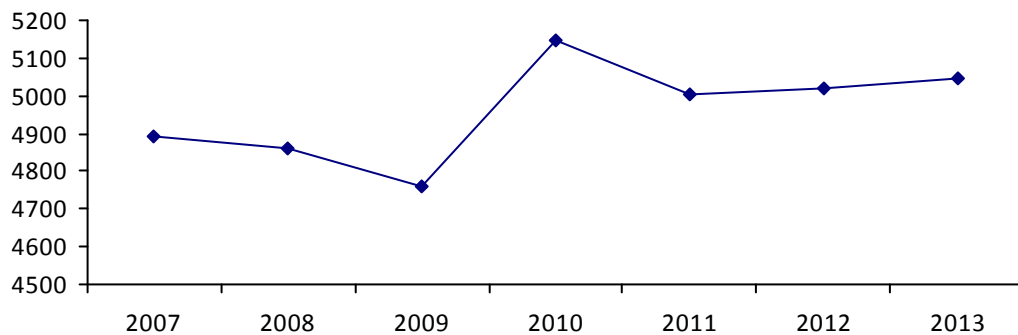


Рис. 1. Динаміка травматизму в Сумській області протягом 2007-2013 рр.

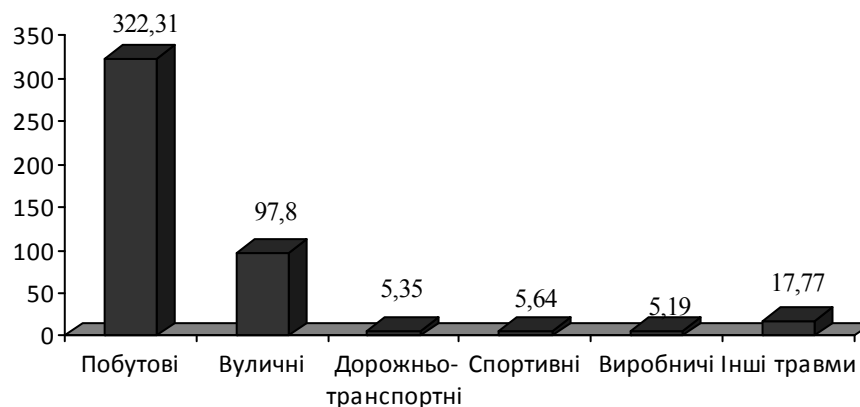


Рис. 2. Структура травматизму у 2013 р. у Сумській області (на 10 тис. осіб)

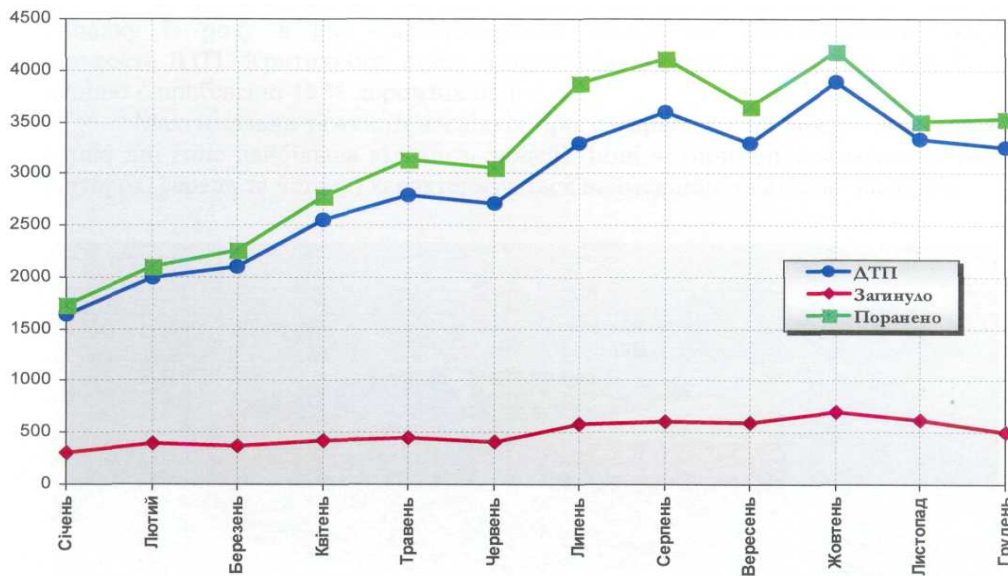


Рис. 3. Динаміка аварійності транспортних засобів на дорогах протягом року

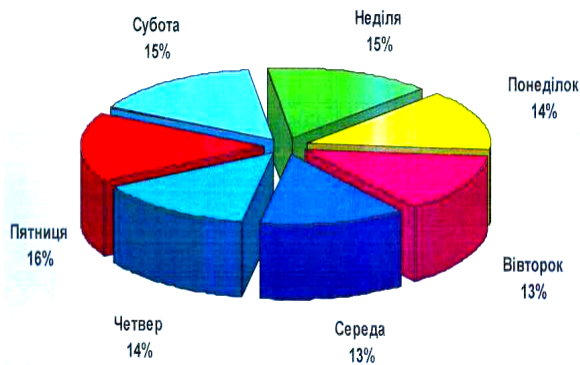


Рис. 4. Розподіл ДТП за днями тижня

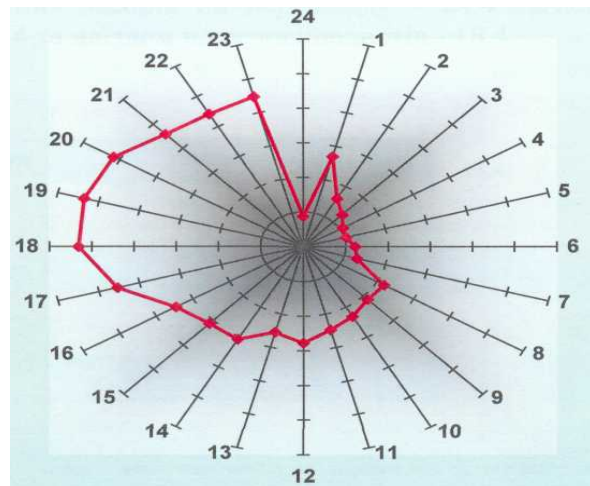


Рис. 5. Розподіл ДТП за годинами доби

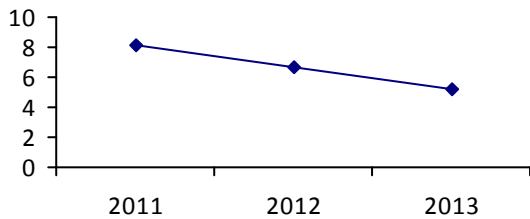


Рис. 6. Динаміка виробничого травматизму в Сумській області (на 10 тис. осіб)

області в розрізі адміністративних одиниць, здійснено їх ранжування за кількістю отриманих побутових, вуличних, дорожньо-транспортних, спортивних, виробничих та інших видів травм на 10 тис. осіб (рис. 7).

На основі проведеного ранжування виділено три групи адміністративних одиниць Сумської області за рівнем травматизму (рис. 8).

Встановлено, що найбільший рівень травматизму фіксується в м. Суми, Тростянецькому та Роменському районах. Високий рівень травматизму досягається тут за рахунок значної кількості побутових, вуличних та дорожньо-транспортних травм. До другої групи районів (з середнім рівнем травматизму) включено Путивльський, Краснопільський, Недригайлівський, Кролевецький, Ямпільський, Конотопський, Глухівський, Середино-Будський, Сумський, Білопільський, Лебединський, Охтирський та Буринський райони. Лише у Великописарівському, Липоводолинському та Шосткинському районах спостерігається низький рівень травматизму, зумовлений незначними показниками спортивних, виробничих та побутових травм.

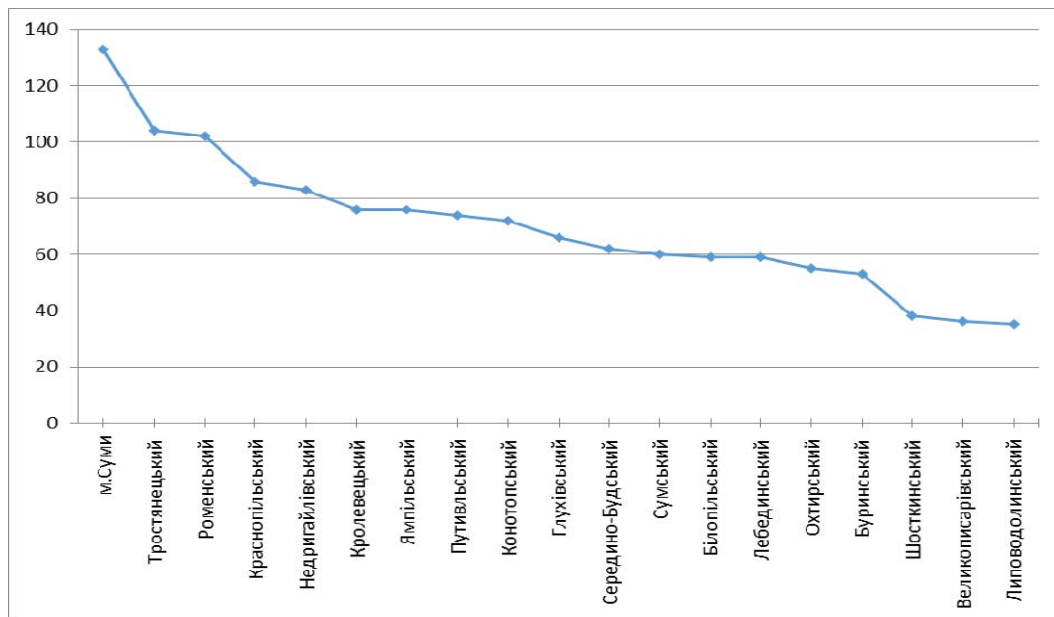


Рис. 7. Ранжування адміністративних одиниць Сумської області за рівнем травматизму у 2013 р.

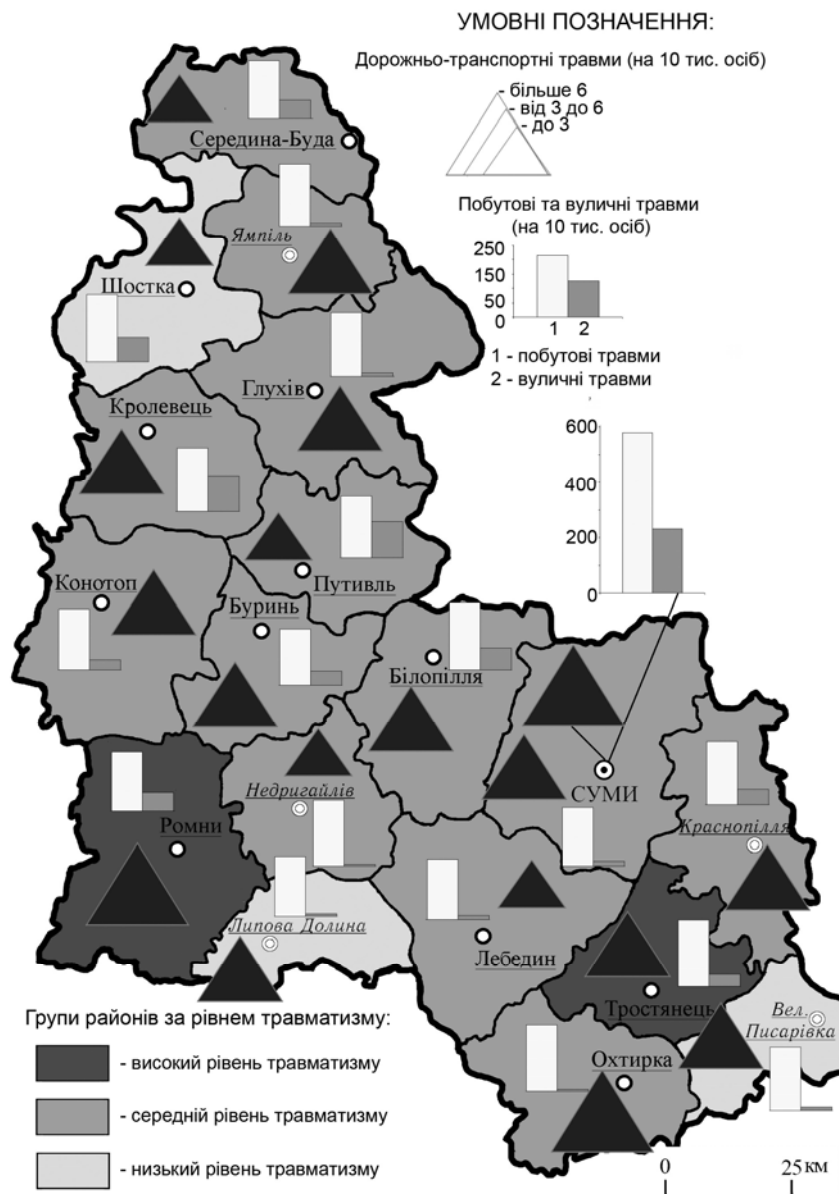


Рис. 8. Рівень травматизму в Сумській області у 2013 р.

Висновки

1. У результаті дослідження рівня травматизму в Сумській області встановлено, що більшість адміністративних одиниць мають показник травматизму на рівні 200-300 випадків на 10 тис. осіб. У структурі травматизму найбільш поширеними є побутові та вуличні травми, а отже саме на них мають бути спрямовані першочергові профілактичні заходи. Останні повинні включати, перш за все, поліпшення умов побуту, антиалкогольну та антинаркотичну пропаганду, цілеспрямовану роботу серед населення з ведення здорового способу життя тощо.

2. На загальний рівень травматизму в області останніми роками фактично впливає зростання кількості ДТП. Причин такого зростання є багато, однак як основні варто виокремити порушення правил дорожнього руху, зокрема перевищення швидкості (особливо у містах), водіння авто в нетверезому стані та ін. Окремо слід виділити несвоєчасне надання належної медичної допомоги на догоспітальному етапі. Зважаючи на це, боротьба з даним видом травматизму на сьогодні є однією з найгостріших проблем. Позитивним моментом є зниження виробничого травматизму, у той час як кількість спортивних травм зростає.

Перспективи подальших досліджень. Проведене в даній роботі дослідження рівня травматизму в розрізі адміністративних одиниць та виділення різних їх типів дозволить оптимально диференціювати профілактику та медичну допомогу при травматизмі з урахуванням гостроти цієї проблеми в різних районах області. Комплексний підхід до профілактики та зменшення рівня

травматизму в Сумській області дасть можливість знизити рівень смертності та інвалідизації населення, у тому числі й працездатного.

Література

1. Довідник показників діяльності установ охорони здоров'я Сумської області за 2013 рік. – Суми: Обласний інформаційно-аналітичний центр медичної статистики, 2014. – 285 с.
2. Москаленко В.Ф. Медико-соціальні аспекти травматизму в Україні і світі та сучасні стратегії боротьби з ним / В.Ф. Москаленко, Т.С. Грузева // Наук. вісн. нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця. – 2007. – № 2. – С. 39-47.
3. Редзюк А.М. Проблема безпеки дорожнього руху в Україні та заходи суттєвого зменшення загиблих і постраждалих у ДТП / А.М. Редзюк // Автшляховик України. – 2005. – № 5. – С. 6-12.
4. Робоче місце має бути безпечним: прес-випуск. – Суми: Головне управління статистики, 2014. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://sumy.ukrstat.gov.ua/?menu=8&article_id=5696
5. Тищенко О.М. Громадське здоров'я та охорона здоров'я: Навчальний посібник [для студентів факультету медичних сестер з вищою освітою] / О.М. Тищенко, Г.І. Заборовський. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: 2004<http://medbib.in.ua/obschestvennoe-zdorove-zdravoohranenie.html>
6. Шишук В.Д. Актуальні проблеми дорожньо-транспортної політравми в умовах аграрно-індустріального регіону: [монографія] / Шишук В.Д.; Сум. держ. ун-т, мед. ін-т, каф. ортопедії, травматології та невідклад. станів. – Суми: Мрія, 2011. – 242 с.
7. Brancoli M. Accident statistics / M. Brancoli // ILO Encyclopedia of Occupational Health and Safety. 3rd. Edition. – Geneva, 1983. – Vol. 1. – P. 32-35.
8. Machida S. System for Collection and analysis of occupational accidents data / S. Machida // African Newsletter on Occupational Health and Safety. – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 4-6.

СОСТОЯНИЕ ТРАВМАТИЗМА В СУМСКОЙ ОБЛАСТИ

В.Д. Шишук

Резюме. В статье проанализировано состояние травматизма по административным единицам Сумской области. Исследована динамика роста травматизма в регионе. Охарактеризована структура травм в разрезе административных единиц Сумской области. Выделены группы районов по уровню травматизма.

Ключевые слова: травматизм, спортивные, бытовые, дорожно-транспортные, уличные, производственные травмы, группы районов по уровню травматизма.

THE STATE OF TRAUMATISM IN SUMY REGION

V.D. Shyschuk

Abstract. The article analyzed the level of traumatism in administrative districts of Sumy region. The dynamics of traumatism growth in the region was studied. The structure of injuries in administrative units of Sumy region was characterized. The groups of districts with different traumatism rate were detected.

Key words: traumatism, sports, civilian, traffic, street, job-related injuries, the groups of areas by traumatism rate.

Medical Institute of Sumy State University

Рецензент – проф. В.Л. Васюк

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 182-186

Надійшла до редакції 21.07.2014 року

Наукові повідомлення

УДК 621.315.592-022.532.057

В.І. Федів

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСУ СИНТЕЗУ, ВЛАСТИВОСТЕЙ І НАПРЯМКІВ ВИКОРИСТАННЯ НАНОЧАСТИНОК ТА НАНОСТРУКТУР НА ОСНОВІ НАПІВПРОВІДНИКІВ А^{II}В^{VI}

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У статті представлені результати дослідження властивостей і використання в медицині напівпровідникових наночастинок. Дослідження виконані у співпраці з науковцями м. Чернівці, Тернополя, Києва та Лінчепінг (Швеція). Показана перспективність подальших досліджень і використання квантових точок.

Ключові слова: напівпровідникові наночастинок, квантові точки, нанокласти, оптичні методи, люмінесценція, біосенсиори.

На сучасному етапі розвитку фізики напівпровідників одним із основних наукових напрямів є вирішення проблеми модифікації або принципової зміни властивостей напівпровідників, що передбачає розширення їх функціональних можливостей у різних галузях застосування (медицині, спінтроніці, оптоелектроніці та ін.). Розв'язання цих задач базується в основному на зменшенні розмірів напівпровідників, легуванні їх домішками, створенні композитних плівок [12, 15].

Вивчення залежності фізичних властивостей матеріалів від розмірів їх частинок започатковане М.Фарадеєм у 1856 р. Встановлено, що колір золота, починаючи від певного критичного розміру частинок, є розмірно-залежним. Адекватне пояснення ці ефекти отримали після встановлення електронної структури металів і розвитку квантової механіки.

Розмірно-залежні оптичні властивості напівпровідникових кристалів експериментально почали вивчатися на початку 80-х рр. ХХ століття у склі, легуваному напівпровідниковими кристалами [18], та в колоїдних розчинах [20, 21]. Для позначення напівпровідникових нанокристалів використовується також термін "квантова точка" (для опису деякого ідеалізованого об'єкта у вигляді сфери радіуса r , що задовольняє умову: $a < r < \lambda_D$, де a – постійна кристалічної ґратки квантової точки, $\lambda_D \sim 10$ нм).

Одним із найдоступніших універсальних інструментів дослідження фізичних властивостей напівпровідникових наночастинок є оптична спектроскопія, яка дозволяє виявити зміни електронних властивостей квантових точок залежно від їх розміру (квантово-розмірний ефект). Значна увага приділяється легуванню напівпровідниковим матеріалам, властивості яких можна регулювати зміною розміру та складу. Останніми роками розширилося дослідження напівпровідникових нанокристалів, у яких катіони базових напівпровідників А^{II}В^{VI} заміщуються іонами з некомпенсованим магнітним моментом [3,6,8,16,19], що зумовлено [9,11]:

1) можливістю регулювати енергетичні та структурні властивості (ширина забороненої зони, параметри ґратки) зміною концентрації цих іонів, наприклад Mn^{2+} ;

2) виникненням слабкої міжіонної d-d обмінної взаємодії (іонів мангану між собою) та сильної s,p-d обмінної взаємодії (між d-електронами і s-подібними Г6-електронами в зоні провідності та d-електронами і р-подібними Г8-електронами у валентній зоні в центрі зони Брілюена), що призводить до виникнення Зеєманівського розщеплення [10], гігантського ефекту Фарадея [4, 10], гігантського магнітоопору [14] та формування магнітних поляронів [8];

3) магнітними ефектами (спінове скло, формування антиферомагнітних кластерів, збудження магніонів і т.ін.), що виникають внаслідок випадкового розподілу магнітних іонів у напівпровідниках.

Досягнення технічного прогресу та прагнення отримати нові функціональні пристрої викликали величезний попит на нові матеріали. Одним із вдалих прикладів нових матеріалів є нанокласти, які утворюються включенням наночастинок у другу речовину (матрицю). Перевагами пристроїв на основі нанокластів є низька вартість виробництва; можливість гнучкого та недорогого виробництва пристроїв із великими площами поверхні (світлодіоди та фотовольтаїчні комірки); можливість широкої зміни властивостей матеріалів.

Дані останніх років свідчать про створення нанокластів на базі напівпровідникових наночастинок А^{II}В^{VI} (CdS, CdSe, CdTe, ZnO), які застосовуються в біосенсорах, сонячних батареях, випромінювачах і т. ін. [5, 7, 13, 17, 22]. При цьому використання водорозчинних полімерів (полівініловий спирт (ПВС), поліетиленоксид, полівінілпіролідон, желатин та ін.), як матричні

матеріали, зумовлено тим, що вони проявляють високу інтегрованість із неорганічними речовинами, характеризуються можливістю зміни молекулярної маси в широкому інтервалі, мають низьку вартість, біосумісні, оптично прозорі, технологічно привабливі (можуть бути у вигляді тонких плівок і об'ємних матеріалів).

Одним із методів отримання наноструктурних матеріалів є колоїдний синтез, який характеризується невеликими енергетичними та матеріальними затратами. Важливим аспектом отримання колоїдних наночастинок є контроль над утворенням ядра та ростом наночастинок.

Нами розроблені технологічні режими синтезу колоїдних наночастинок CdS, CdS:Mn, ZnO та створення наноккомпозитів на їх основі. У співпраці з кафедрою фізики напівпровідників і наноструктур ЧНУ ім. Ю.Федьковича (зав. - проф. А.Й.Савчук) досліджено кінетику синтезу цих наночастинок. З'ясовано, що процеси ядротворення та росту наночастинок відбуваються паралельно, однак їх відносна швидкість змінюється зі зміною концентрації прекурсорів. Встановлено взаємозв'язок між наявністю іонів Mn^{2+} та динамікою процесів ядротворення наночастинок оптичними та магнітооптичними методами, зокрема наявність іонів Mn^{2+} у розчині гальмує ріст наночастинок CdS:Mn. Запропонована схема оптичного контролю дозволила встановити взаємозв'язок між концентрацією прекурсорів, пасивуючих речовин (полівініловий спирт, полівінілпіролідон, меркаптоетанол, цетилтриметиламоній бромід) та параметрами наночастинок (розмір, концентрація, розкид за розмірами). Запропоновано механізми адсорбції водорозчинних полімерів і поверхневоактивних речовин на поверхні напівпровідникових наночастинок CdS:Mn. Встановлено, що домішка Mn^{2+} впроваджується (імплантується) в наночастинку шляхом адсорбційного легування, що підтверджується дослідженнями спектрів фарадєївського обертання на всіх етапах синтезу наночастинок. Виявлено вплив ультрафіолетового опромінення, який проявляється у зменшенні розмірів наночастинок.

На рис. 1 наведено зображення трансмісивної електронної мікроскопії (ТЕМ) наночастинок CdS:Mn, які синтезовані за наявності різних пасивуючих речовин. Зображення отримані при співпраці з Інститутом морфології Тернопільського

державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського (дир. – проф. К.С. Волков).

У співпраці з відділом оптики Інституту фізики напівпровідників ім. В.Є.Лашкарьова НАН України (д. фіз.-мат. наук Г.Ю. Рудько) та університетом м. Лінчепінг (Швеція) досліджено оптичні та електричні властивості наноккомпозитів на основі напівпровідникових наночастинок CdS та CdS:Mn. Люмінесценція іонів Mn^{2+} використана як чутливий інструмент для вивчення локалізації цих іонів у наноккомпозиті. Встановлено ефективність вмонтування іонів Mn^{2+} методом електронно-парамагнітного резонансу. Встановлено взаємозв'язок між зовнішнім впливом (ультразвукові хвилі) та технологічним режимом синтезу (величина рН), зокрема дія ультразвукових хвиль зумовлює зміну структури адсорбційного шару навколо наночастинок, що призводить до уніфікації фотолюмінесцентних властивостей наноккомпозитів, отриманих із колоїдних наночастинок, які синтезовані при різних значеннях рН (тобто різна концентрація іонів OH^- і HS^- у реагуючому середовищі). Доведено, що вплив ультрафіолетового опромінення на фотолюмінесцентні спектри наноккомпозитів в основному спричинені процесами на міжфазній границі наночастинок/полімер. Продемонстровано підвищену стійкість полімеру до руйнівної дії УФ опромінення внаслідок введення наночастинок. Виявлено перерозподіл інтенсивності між двома смугами випромінювання наноккомпозита при зростанні інтенсивності УФ опромінення, який сповільнюється при введенні мангану в наночастинок. З'ясовано вольт-амперну та температурні залежності електричної провідності наноккомпозита CdS/ПВС із різним вмістом напівпровідникових наночастинок. Виявлено, що наноккомпозит може бути гнучким робочим елементом термістора.

Розміри субклітинних структур співрозмірні з розмірами колоїдних наночастинок, що дозволяє використовувати їх як нанозонди для досліджень на клітинному рівні. Одним із найчутливіших методів дослідження біологічних об'єктів є флуоресцентний аналіз, який, маючи високі чутливість, швидкодію та просторову роздільну здатність, широко використовується для дослідження взаємодії сенсор-мішень завдяки своїй неінвазивності та відсутності руйнівної дії.

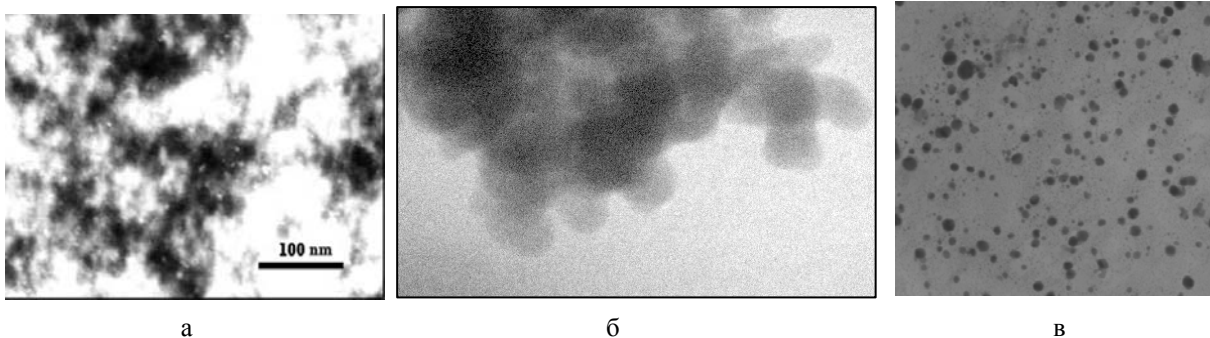


Рис. 1. Зображення ТЕМ наночастинок CdS:Mn, які синтезовані: а) у матриці ПВС; б) у матриці желатину; в) за наявності цетилтриметиламонію броміду (ЦТАБ) і редисперговані в полімерній матриці

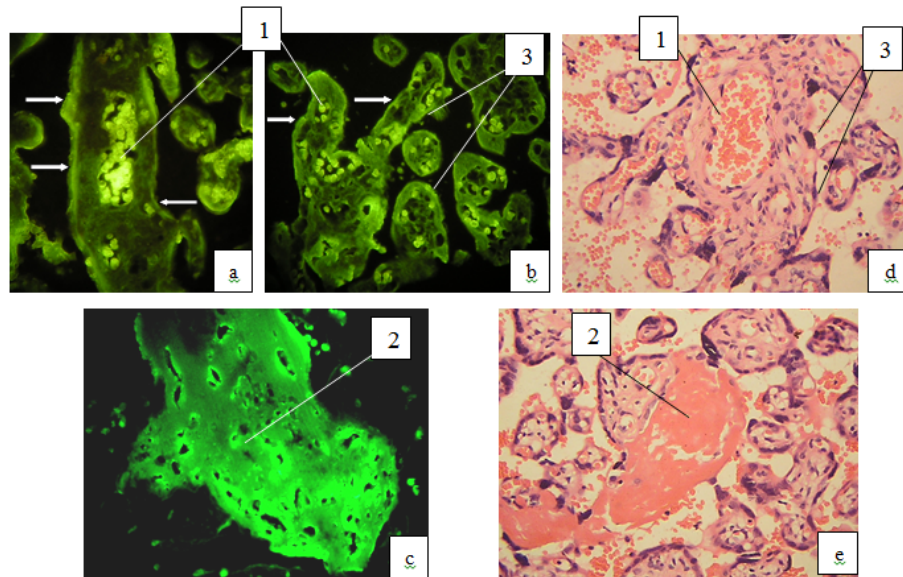


Рис. 2. Фотолюмінесцентне зображення деяких структур хоріального дерева плаценти, отриманого після обробки гістологічних зрізів (а)-(с) наночастинками CdS:Mn, які пасивовані меркаптоетанолом та (d),(e) гематоксилином і еозинном (1 – еритроцити, 2 – інтервільозний фібриноїд, 3 – синцитіотрофобласт)

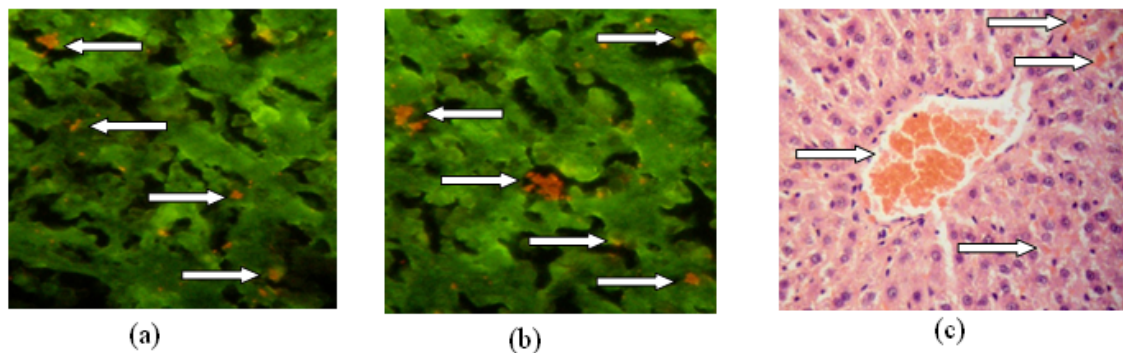


Рис. 3. Фотолюмінесцентне зображення структур печінки після обробки гістологічних зрізів наночастинками CdS:Mn, які пасивовані молекулами ЦТАБ (а) померлих плодів, (б) померлих новонароджених та (в) зображення в оптичному мікроскопі зрізів померлих новонароджених, забарвлених гематоксилином. Червоний колір люмінесценції (білі стрілки) визначає локалізацію клітин Купфера. Об'єктив Л40^x

До недавнього часу цей метод передбачав використання органічних флуорофорів зі слабкою фотостабільністю, самогасінням при високих концентраціях, чутливістю до фотознебарвлення, короткотривалою стабільністю у воді, вузьким спектром поглинання і широким емісійним спектром. Напівпровідникові наночастинки (квантові точки) запропоновані як альтернативні флуоресцентні мітки, у яких відсутні деякі обмеження використання органічних флуорофорів, що відкриває нові можливості для молекулярної та клітинної візуалізації (для візуалізації структур фіксованих клітин і тканин, живих клітин і відображення динаміки клітинних процесів). Дослідження показали, що напівпровідникові квантові точки мають істотні переваги над стандартними фарбуючими речовинами:

- збуджуються широким спектром довжин хвиль, що дозволяє при одному джерелі збудження отримувати різні емісійні спектри;
- наділені значною фотостабільністю;

- їх емісійні спектри, які регулюються розміром і складом, є вузькими та симетричними;
- мають мінімальну інтерференцію від натуральних автофлуоресцентних частинок.

Використання напівпровідникових наночастинок у візуалізації біологічних об'єктів має обмеження, пов'язані з отриманням біосумісних нанокристалів. Зокрема, різка зміна умов призводить до деградації та дезактивації чутливих біологічних компонентів, а обмінні реакції на поверхні наночастинок нерідко утруднюють формування стабільних біокон'югатів. Водночас синтез стехіометрично визначених комплексів наночастинка-біомолекула є проблематичним, що дуже важливо для молекулярної інженерії. Крім того, обмінні реакції змінюють хімічний і фізичний стан поверхневих атомів наночастинки, що в багатьох випадках зменшує квантовий вихід люмінесценції наночастинок, а також призводить до перетворень, які сприяють їх агрегації та осадженню.

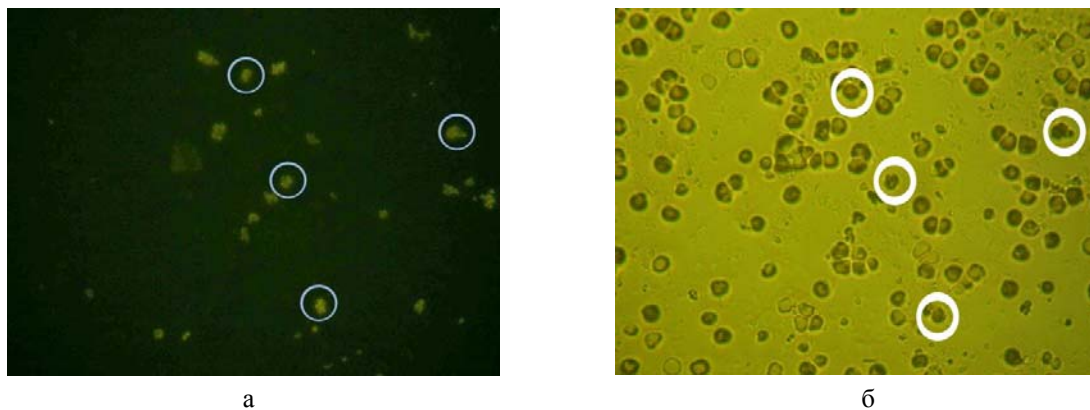


Рис. 4. Зображення мазка відмитих еритроцитів після обробки біонаносенсорами на основі наночастинок ZnO: люмінесцентна мікроскопія (А) і оптична мікроскопія (Б). Структури, обведені білим кольором, вказують на проникнення наночастинок всередину еритроцитів

При співпраці з кафедрою патоморфології Буковинського державного медичного університету (зав. – проф. І.С. Давиденко) апробовані методику візуалізації з допомогою напівпровідникових наночастинок для дослідження фіксованих і живих клітин [1, 2].

Візуалізація фіксованих клітин і тканин

Методика люмінесцентної візуалізації структур біологічних тканин апробована на гістологічних препаратах плаценти людини терміном вагітності 40 тижнів (рис.2). Плацента обрана за об'єкт дослідження внаслідок того, що структури хоріального дерева порівняно легко ідентифікувати. Дослідження виконувались із використанням мікроскопа ЛЮМАМ-Р-8, цифрової фотокамери Olympus C740UZ, люмінесцентного об'єктиву Л40^x.

Зацікавленість викликала методика виявлення клітин Купфера на зрізах печінки (рис.3), яка була підтверджена дослідженнями спектрів фотолюмінесценції наночастинок при взаємодії з різними речовинами. Зелене світіння повністю відповідало локалізації та формі клітин, які за морфологічними ознаками ідентифіковані як гепатоцити й еритроцити. Яскраве червоне світіння об'єктів (вказане білими стрілками) з урахуванням їх локалізації (стінка синусоїдів), розмірів, кількості в одиниці площі зрізу, поліморфізму контурів свідчить, що вони відповідають клітинам Купфера (зірчастим ретикулоендотеліоцитами) та їх відросткам.

Для порівняння використовували гістологічні зрізи печінки із забарвленням гематоксиліном. Цей метод дозволяє здійснити морфологічну оцінку стану печінки за кількістю та розташуванням клітин Купфера.

Візуалізація живих клітин

Експерименти на живих клітинах розрізняються декількома рівнями складності залежно від застосування: для мічення клітин, протеїнів мембрани, цитоплазматичних утворень і ядер. Клітини слід мітити для детекції здорових або хворих клітин, клітин, які пересуваються, для вивчення походження клітин. Це можна досягнути через

мікроінжекцію, електропорацію або навіть фагоцитоз квантових точок.

У порівнянні з фіксованими клітинами та тканинами, мічення живих клітин є більш складною задачею через необхідність утримання клітин живими і транспортування проби через мембрану. Водночас біосумісна наночастинка повинна бути нетоксична, інертна та стабільна впродовж дослідження. Тому використання *in vivo* квантових точок розвивається повільно.

Нами представлені експериментальні результати щодо використання напівпровідникових наночастинок ZnO як люмінесцентних міток для дослідження функціонального стану мембран еритроцитів (рис. 4).

У подальшому ці результати нададуть можливість досліджувати проникну здатність мембрани еритроцита залежно від його фізіологічного стану.

Перспектива подальших досліджень полягає в отриманні нових функціональних елементів для біосенсорів, датчиків, оптичних пристроїв і т.ін., нових методів дослідження в медицині, а також для пояснення фундаментальних процесів, які пов'язані з квантовими точками та їх органічним оточенням.

Література

1. Патент на корисну модель №37790, МПК (2008) G01N 21/76; G01N 33/483; G01N 29/06; A61B 5/04. Спосіб візуалізації структур хорального дерева плаценти люмінесцентним методом із використанням наночастинок напівмагнітного напівпровідника / Савчук А.Й., Федів В.І., Давиденко І.С., Федів О.І., Савчук Т.А.; у 2008 08402 Заявл. 23.06.2008; Опубл. 10.12.2008; Бюл. №23.
2. Патент на корисну модель №45020, МПК (2009) A61B 5/04; G01N 33/483. Спосіб ідентифікації клітин Купфера люмінесцентним методом із використанням наночастинок напівмагнітного напівпровідника / Савчук А.Й., Федів В.І., Давиденко І.С., Савчук Т.А.; у 2009 04530, Заявл. 07.05.2009; Опубл. 26.10.2009; Бюл. №20.
3. Слепцов В.В. Физико-химические аспекты формирования нанокompозитных структур (часть 1) / В.В. Слепцов, И.И. Диесперова, А.А. Бизюков, С.Н. Дмитриев // Микросистемная техника. – 2002. – №1. – С.16-27.

4. Bartholomew D. U. Interband Faraday rotation in diluted magnetic semiconductors: $Zn_{1-x}Mn_xTe$ and $Cd_{1-x}Mn_xTe$ / D. U. Bartholomew, J. K. Furdyna, A. K. Ramdas // *Phys. Rev. B.* – 1986. – Vol. 34. – P. 6943-6950.
5. Chu Y.-C. Synthesis of luminescent and rodlike CdS nanocrystals dispersed in polymer templates / Y.-C. Chu, C.-C. Wang, C.-Y. Chen // *Nanotechnology.* – 2005. – Vol. 16. – P. 58-64.
6. Correlation of Mn local structure and photoluminescence from CdS:Mn nanoparticles / H. Zhou, D.M. Hofmann, H. Alves [et al.] // *J. Appl. Phys.* – 2006. – Vol. 99. – P. 103502-103506.
7. Enhanced and tunable blue luminescence from CdS nanocrystal-polymer composites / P.Q. Zhao, X.L. Wu, J.Y. Fan [et al.] // *Scripta Materialia.* – 2006. – Vol. 55. – P. 1123-1126.
8. Exchange-Induced Spin-Flip Raman Scattering in a Semimagnetic Semiconductor / M. Nawrocki, R. Planel, G. Fishman [et al.] // *Phys. Rev. Lett.* – 1981. – Vol. 46 (11). – P. 735-738.
9. Furdyna J.K. Diluted magnetic semiconductors / J.K. Furdyna // *J. Appl. Phys.* – 1988. – Vol. 64. – P. R29-R64.
10. Gaj J.A. Magneto-optical Properties of Large-Gap Diluted Magnetic Semiconductors / J.A. Gaj // *Semiconductors and Semimetals.* – 1988. – Vol. 25. – P. 275-309.
11. Giriat W. Crystal Structure, Composition, and Materials Preparation of Diluted Magnetic Semiconductors / W. Giriat, J.K. Furdyna // *Semiconductors and Semimetals.* – 1988. – Vol. 25. – P. 1-34.
12. Introduction to the Physics of Diluted Magnetic Semiconductors ed. by Jacek Kossut, Jan A. Gaj / Springer Heidelberg Dordrecht London New York. – 2010. – 469 p.
13. Luminescent nanocomposites containing CdS nanoparticles dispersed into vinyl alcohol based polymers / A. Pucci, M. Boccia, F. Galembeck [et al.] // *Reactive & Functional Polymers.* – 2008. – Vol. 68. – P. 1144-1151.
14. Mycielski J. Shallow Acceptors in Diluted Magnetic Semiconductors: Splitting, Boil-off, Giant Negative Magnetoresistance / J. Mycielski // *Semiconductors and Semimetals.* – 1988. – Vol. 25. – P. 311-344.
15. Nabok A. Organic and Inorganic Nanostructures / A. Nabok. – Artech House, Inc., 2005. – 268 p.
16. Study of Mn^{2+} Doping in CdS Nanocrystals / A. Nag, S. Sapra, C. Nagamani [et al.] // *Chem. Mater.* – 2007. – Vol. 19. – P. 3252-3259.
17. Pattabi M. Photoluminescence study of PVP capped CdS nanoparticles embedded in PVA matrix / M. Pattabi, B. Saraswathi Amma, K. Manzoor // *Materials Research Bulletin.* – 2007. – Vol. 42. – P. 828-835.
18. Steigerwald M.L. Semiconductor crystallites: a class of large molecules / M.L. Steigerwald, L.E. Brus // *Acc. Chem. Res.* – 1990. – Vol. 23 (6). – P. 183-188.
19. Study of effects of Mn^{2+} in CdS nanocrystals / B. Tripathi, F. Singh, D.K. Avasthi [et al.] // *Physica B.* – 2007. – Vol. 400. – P. 70-76.
20. Weller H. Quantized Semiconductor Particles: A novel state of matter for materials science / H. Weller // *Adv. Mater.* – 1993. – Vol. 5 (2). – P. 88-95.
21. Weller H. Colloidal Semiconductor Q-Particles: Chemistry in the Transition Region Between Solid State and Molecules / H. Weller // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* – 1993. – Vol. 32 (1). – P. 41-53.
22. Solvothermal synthesis and characterization of CdS nanowires/PVA composite films / J.X. Yao, G.L. Zhao, D. Wang [et al.] // *Mater. Lett.* – 2005. – Vol. 59. – P. 3652-3655.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА СИНТЕЗА, СВОЙСТВ И НАПРАВЛЕНИЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОЧАСТИЦ И НАНОСТРУКТУР НА ОСНОВЕ ПОЛУПРОВОДНИКОВ А^{II}В^{VI}

В.И. Федів

Резюме. В статье представлены результаты исследований свойств и использование в медицине полупроводниковых наночастиц. Исследования проведены в сотрудничестве с учеными г. Черновцы, Тернополя, Киева и Линчёпинг (Швеция). Показана перспективность дальнейших исследований и использования квантовых точек.

Ключевые слова: полупроводниковые наночастицы, квантовые точки, нанокompозиты, оптические методы, люминесценция, биосенсоры.

STUDY OF SYNTHESIS, PROPERTIES AND DIRECTIONS IN USE OF NANOPARTICLES AND NANOSTRUCTURES BASED ON SEMICONDUCTORS A^{II}B^{VI}

V.I. Fediv

Abstract. The article presents the results of semiconductor nanoparticles properties investigation and its using in medicine. Results were obtained in collaboration with scientists from Chernivtsi, Ternopil, Kyiv and Linköping (Sweden). The prospects of further research and use of quantum dots are shown.

Key words: semiconductor nanoparticles, quantum dots, nanocomposites, optical methods, luminescence, biosensors.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 187-191

Надійшла до редакції 20.05.2014 року

Наукові огляди

УДК 616.12-008.331.1-008.9+616.233/.24-007.272]-036.1

С.В. Білецький, В.В. Бойко, М.П. Сумарюк

МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЇХ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У роботі аналізуються дані літератури про метаболічні порушення у хворих на гіпертонічну хворобу, хронічне обструктивне захворювання легень та за їх поєднаного перебігу.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, метаболічні порушення.

Серцево-судинні захворювання – найпоширеніша причина смертності і в Україні, і у світі. Щороку в Україні шість з десяти смертей (160 тисяч осіб) спричинені саме серцево-судинними захворюваннями. Це більше ніж від сукупної кількості випадків смерті від усіх видів раку, туберкульозу, СНІДу. Найбільш поширеною серцево-судинною хворобою є артеріальна гіпертензія (АГ). За даними офіційної статистики МОЗ України, на 1 січня 2011 року в Україні зареєстровано більше 12 млн хворих на АГ, що становить 32,2 % дорослого населення України [10]. Перебіг АГ та ризик виникнення ускладнень (ІХС, мозкових інсультів, серцевої та ниркової недостатності) тісно пов'язані з наявністю чинників ризику – абдомінальним ожирінням (АО), дисліпідемією, мікроальбумінурією, гіперінсулінемією чи цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу [18].

АГ супроводжується різними ендокринними та метаболічними порушеннями, серед яких підвищена активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, гіперінсулінемія, дисліпідемія, абдомінальне ожиріння та ін. Зв'язок метаболічних порушень із серцево-судинними захворюваннями доведений у багатьох дослідженнях. Останнім часом увага дослідників прикута до пошуку метаболічних порушень, властивих АГ, та їх медикаментозної корекції [8, 13].

Деякі дослідники розглядають інсулінорезистентність (ІР) як предиктор майбутньої АГ [27, 35]. Інші автори наводять дані про те, що не у всіх хворих на АГ є ІР і не завжди гіперінсулінемія (ГІ) супроводжується підвищенням АТ [36]. Існує також концепція, згідно з якою АГ призводить до появи ІР. У такому випадку причиною ІР є висока активність α -адренорецепторів, спазм судин, що знижує кровотік у скелетних м'язах і захоплення глюкози м'язовою тканиною [23, 38]. Можливо, що і ІР, і АГ є паралельними наслідками загальної патології, оскільки в багатьох хворих на АГ визначається нормальна чутливість тканин до інсуліну, в той же час, не у всіх хворих з ІР розвивається АГ [9].

Універсальним механізмом розвитку основних серцево-судинних захворювань, у тому числі і гіпертонічної хвороби (ГХ), є порушення балансу прооксидантних та антиоксидантних факторів, що супроводжується підвищеною продукцією вільних радикалів і розвитком оксидантного стресу [16, 17, 37].

Інтенсифікація генерування активних форм кисню у хворих на гіпертонічну хворобу супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції та різномірних пошкоджень судини, адгезії активованих запальних клітин до артеріальної стінки, активації прозапальних процесів [1, 3, 5, 11, 14, 15, 19].

У численних дослідженнях, до яких включали хворих на артеріальну гіпертензію, показано, що дисліпідемія, ожиріння та інсулінорезистентність є супутніми до підвищення АТ [7]. Залишається відкритим питання про час і послідовність виникнення даних змін, їх взаємозв'язок та взаємозалежність [39].

Нині з'являється все більше даних про роль імунного запалення у розвитку та прогресуванні артеріальної гіпертензії. У хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) прозапальні цитокіни можуть призводити до активації симпато-адреналової нервової системи та стимуляції продукції ангіотензину II [33, 34]. Крім того, відомо, що в пацієнтів, хворих на ГХ, визначають підвищені рівні ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-17, які корелюють з артеріальним тиском у хворих і в експериментальних моделях гіпертензій [2, 31, 32].

На сьогоднішній день, за даними ВООЗ, біля 250 мільйонів людей у світі хворіють на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). ХОЗЛ є однією з провідних причин захворюваності та летальності у світі [28].

За даними наукових джерел, провідною причиною смерті хворих на ХОЗЛ, є розвиток не термінальної дихальної недостатності, а серцево-судинних розладів [24, 25]. У той же час встановлено, що більше ніж 50 % хворих на ХОЗЛ має артеріальну гіпертензію [25]. При цьому синх-

ронний перебіг гіпертонічної хвороби та захворювань бронхолегеневої системи виявлено майже в 30 % осіб [12, 20, 21, 30]. У дослідженні Divo et al. при обстеженні 1664 пацієнтів хворих на ХОЗЛ, артеріальну гіпертензію визначали в більш ніж 55 % осіб, і вона впливала на смертність таких пацієнтів [26].

Тому пошук механізмів, що зумовлюють погіршення прогнозу та підвищення летальності при комбінованому перебігу бронхолегеневої та серцево-судинної патології, триває.

За даними спеціалізованої літератури, головною ознакою ХОЗЛ є наявність неповністю зворотної бронхообструкції, асоційованої з патологічною запальною реакцією. Хронічне запалення при ХОЗЛ характеризується збільшенням кількості нейтрофілів, макрофагів, В- і Т-клітин, CD4+, CD8+ та еозинофілів переважно в малих дихальних шляхах.

Активовані клітини запалення вивільняють велику кількість цитокінів, хемокінів, молекул адгезії, зокрема інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α). У свою чергу, ІЛ-6 і ФНП- α викликають структурні та функціональні порушення ендотеліальних клітин, пригнічують вивільнення оксиду азоту, дестабілізують матричні рибонуклеїнові кислоти [22, 29, 40].

Сполучення серцево-судинної та бронхолегеневої патології призводить до погіршення перебігу кожного із зазначених захворювань та негативно впливає на показники здоров'я. Згідно із сучасними уявленнями, АГ та ХОЗЛ об'єднує ендотеліальна дисфункція.

За даними Кривенко В.В. [6], у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ має місце синдром взаємного обтяження, що підтверджується достовірним збільшенням, порівняно з хворими на ХОЗЛ і ГХ, плазмових концентрацій ІЛ-6, ФНП- α і С-реактивного протеїну. При коморбідній патології ХОЗЛ і ГХ паралельно збільшено маркерів системного запалення (ІЛ-6, ФНП- α , СРП) відбувається зростання маси міокарда, кінцево-систолического об'єму лівого та товщини стінки правого шлуночка, погіршення показників діастолічної функції обох шлуночків.

В осіб із поєднаним перебігом ХОЗЛ II-III стадії та ГХ II стадії, порівняно з пацієнтами, які мали тільки ХОЗЛ II-III стадії або ГХ II стадії, мають місце істотні порушення морфологічного та функціонального стану серця [3]. Це підтверджується вірогідним збільшенням кінцево-систолического розміру лівого шлуночка, товщини міжшлуночкової перегородки, задньої стінки та індексу маси міокарда лівого шлуночка, показника міокардіальної продуктивності лівого та правого шлуночків, зменшення фракції викиду та скорочення лівого шлуночка. При синхронному перебігу ХОЗЛ II-III стадії та ГХ II стадії зареєстровано вірогідне збільшення комплексу інтима-медіа правої та лівої загальної сонної артерії відносно груп пацієнтів, які мали тільки ХОЗЛ II-III стадії або ГХ II стадії. Поєднаний перебіг ХОЗЛ

II-III стадії та ГХ II стадії супроводжується істотним збільшенням рівня ендотеліальної дисфункції, що підтверджується зниженням майже у два рази показника ендотеліальної вазодилатації плечової артерії відносно груп хворих, які мали роздільний перебіг ХОЗЛ II-III стадії або ГХ II стадії.

Отже, АГ та ХОЗЛ являють собою один із найчастіших коморбідних станів у клініці внутрішніх хвороб. Спільний перебіг ГХ та ХОЗЛ обтяжує обидва процеси.

Література

1. Бобров В.А. Метаболизм оксида азота и эндотелиальная дисфункция у больных с эссенциальной гипертензией с признаками ремоделирования левого желудочка / В.А. Бобров, И.Г. Фирсова // Укр. кардіол. ж. – 2010. – № 3. – С. 58-63.
2. Волошина И.Н. Взаимосвязь провоспалительной активации с тяжестью артериальной гипертензии и возможности медикаментозной коррекции / И.Н. Волошина // Запорож. мед. ж. – 2010. – № 12. – С. 18-22.
3. Дейнега В.Г. Особенности морфофункционального статуса сердца, судин та ендотеліальної функції в осіб із поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби / В.Г. Дейнега, В.В. Кривенко // Бук. мед. вісник. – 2013. – Т. 17, № 2 (66). – С. 41-45.
4. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции / Н.Ш. Загидуллин, К.Ф. Валеева, Н. Гассанов [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 5. – С. 54-60.
5. Крамарева В.Н. Функция эндотелия у больных с эссенциальной артериальной гипертензией с различными уровнями сердечно-сосудистого риска / В.Н. Крамарева // Укр. кардіол. ж. – 2010. – № 2. – С. 43-45.
6. Кривенко В.В. Системне запалення та морфофункціональні параметри міокарда і судин у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень і гіпертонічної хвороби / В.В. Кривенко // Запорож. мед. ж. – 2013. – № 3 (78). – С. 43-46.
7. Мангилёва Т.А. Артериальная гипертензия первой степени, гиперинсулинемия и ожирение / Т.А. Мангилёва // Серце і судини. – 2010. – № 2. – С. 77-81.
8. Метаболічний синдром у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічні ефекти різних антигіпертензивних препаратів / Ю.М. Сіренко, О.Л. Рековець, С.Ю. Савицький [та ін.] // Артеріал. гіпертензія. – 2010. – № 4 (12). – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13618> (24.01.2013).
9. Мычка В.Б. Медикаментозная коррекция нарушений углеводного обмена: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений / В.Б. Мычка, И.Е. Чазова [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://medi.ru/doc/260906.htm> (15.11.2009).
10. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – 2012. – 129 с.
11. О патогенетическом значении нарушений состояния антиокислительного гомеостаза у больных гипертонической болезнью / А.В. Паранич, С.Н. Лад, Н.А. Фролова [и др.] [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://medi.ru/PBMC/8800606.htm> (25.06.2009).
12. Островський М.М. До питання поліморбідності та коморбідності у хворих на ХОЗЛ / М.М. Островський, П.Р. Герич // Укр. пульмонолог. ж. – 2011. – № 4. – С. 19-24.
13. Петринич О.А. Особенности метаболических показателей у хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з

- цукровим діабетом 2-го типу залежно від рівня інсулінемії / О.А. Петринич // Бук. мед. вісник. – 2013. – Т. 17, № 3 (67), ч. 2. – С. 176-180.
14. Петринич О.А. Пероксидне окиснення ліпідів й антиоксидантний захист у хворих на гіпертонічну хворобу та у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 / О.А. Петринич // Клін. та експерим. патол. – 2009. – Т. 8, № 3 (29). – С. 74-78.
15. Показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та вміст монооксиду нітрогену у крові хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця / С.В. Білецький, Л.Ю. Ковальчук, О.А. Петринич [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2013. – Т. 17, № 3 (67), ч. 2. – С. 125-128.
16. Свищенко Е.П. Артеріальна гіпертензія / Е.П. Свищенко, В.Н. Коваленко. – Артеріал. гіпертензія. – К., 2001. – 502 с.
17. Состояние свободнорадикальных окислительных процессов в условиях длительного течения гипертонической болезни / Л.С. Мхитарян, Н.Н. Орлова, И.Н. Евстратова [и др.] // Укр. кардіол. ж. – 2009. – № 2. – С. 34-38.
18. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращання. Аналітико-статистичний посібник для лікарів / За ред. В.М. Коваленка. – К., 2004. – 124 с.
19. Уровень оксида азота в сыворотке периферической крови больных с различной тяжестью артериальной гипертонии / В.А. Люсов, В.А. Метельская, Р.Г. Оганов [и др.] // Кардиология. – 2011. – №12. – С. 23-28.
20. Фещенко Ю.І. Актуальні проблеми діагностики і терапії ХОЗЛ із супутньою патологією / Ю.І. Фещенко // Укр. пульмонол. ж. – 2009. – № 2. – С. 6.
21. Ячник А.І. ХОЗЛ і гіпертонічна хвороба: стан проблеми і сучасні підходи до терапії / А.І. Ячник // Укр. пульмонол. ж. – 2009. – № 2. – С. 9.
22. Barnes P.J. Cells and mediators of chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes, M.G. Cosio // Eur. Respir. Monogr. – 2006. – Vol. 38. – P. 130-158.
23. Brook R.D. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk / R.D. Brook, S. Julius // American Journal of Hypertension. – 2000. – Vol. 13, № 6. – P. S112-S122.
24. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease / J.A. Falk, S.Kadiev, G.J. Criner [et al.] // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2008. – Vol. 5. – P. 543-548.
25. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Divo, C. Cote, J.P. Torres [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2012. – Vol. 186. – P. 155-161.
26. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Divo, C. Cote, J.P. Torres [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2012. – Vol. 186. – P. 155-161.
27. Forman J.P. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension / J.P. Forman, H. Choi, G.C. Curhan // Arch. Intern. Med. – 2009. – Vol. 169 (Suppl. 2). – P. 155-162.
28. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary / K.F. Rabe [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2007. – Vol. 176. – P. 532-555.
29. Granger J.P. An emerging role for inflammatory cytokines in hypertension / J.P. Granger // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. 923-924.
30. Huiart L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD / L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 2640-2646.
31. Hypertension produced by reduction in uterine perfusion in the pregnant rat: role of tumor necrosis factor- α / B.B. La Marca, W.A. Bennett, B.T. Alexander [et al.] // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 1022-1025.
32. IL-32, a novel proinflammatory cytokine in chronic obstructive pulmonary disease / F. Calabrese, S. Baraldo, E. Bazzan [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2008. – Vol. 178. – P. 894-901.
33. Immune regulation and vascular inflammation in genetic hypertension / E.C. Viel, C.A. Lemarie, K. Benkirane [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2010. – Vol. 298. – P. 938-944.
34. Inflammation, immunity, and hypertension / D.G. Harrison, T.J. Guzik, H.E. Lob [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 132-140.
35. Low triglycerides-high high-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic heart disease / J. Jeppesen, H.O. Hein, P. Suadicani [et al.] // Arch. Int. Med. – 2001. – Vol. 161, № 3. – P. 361-366.
36. Prevalence of hyperinsulinaemia in patients with high blood pressure / I. Zavaroni, S. Mazza, E. Dall'Aglio [et al.] // J. Intern. Med. – 1992. – Vol. 231, № 3. – P. 235-240.
37. Romero J.C. Role of angiotensin and oxidative stress in essential hypertension / J.C. Romero // Hypertension. – 1999. – Vol. 34, Pt 2. – P. 943-949.
38. Savage D. Mechanisms of insulin resistance in human and possible links with inflammation / D. Savage, K.F. Petersen, G.I. Shuiman // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 828-836.
39. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome // Diabetic Medicine. – 2006. – Vol. 23. – P. 469-480.
40. Yao H. Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / H. Yao, I. Rahman // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2011. – Vol. 254. – P. 72-85.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ И ОСОБЕННОСТИ ИХ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.В. Білецький, В.В. Бойко, М.П. Сумарюк

Резюме. В работе анализируются литературные данные о метаболических нарушениях у больных гипертонической болезнью, хроническим обструктивным заболеванием легких и при их сочетанном течении.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хроническое обструктивное заболевание легких, метаболические нарушения.

METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE, CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE SEPARATLY AND IN COMBINATION (REFERENCE REVIEW)

S.V. Biletskyi, V.V. Boyko, M.P. Sumariuk

Abstract. Literature data devoted to metabolic disorders in patients with Hypertensive Disease, or Chronic Obstructive Pulmonary Disease separately and in combination were analyzed.

Key words: Hypertensive Disease, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Metabolic disorders.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.А. Плеш

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 192-195

Надійшла до редакції 11.09.2014 року

© С.В. Білецький, В.В. Бойко, М.П. Сумарюк, 2014

УДК 616.12-005.4-07

Є.Х. Заремба, О.В. Смалюх

МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ТА ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме. У статті представлено сучасні дані про маркери функції ендотелію та запалення, їх значення при ішемічній хворобі серця.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ендотелій, С-реактивний протеїн, цитокіни, ендотелін-1.

За даними ВООЗ, від серцево-судинних захворювань (ССЗ) у світі щорічно вмирає більше 17 мільйонів осіб, а до 2030 року від ССЗ помре близько 25 мільйонів людей [10].

За даними Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, в Україні зареєстровано 8,675 млн хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), з них 3,232 млн із стенокардією [27]. Незважаючи на значний прогрес у вивченні патогенезу, клініки, діагностики та лікування, ІХС залишається найпоширенішим тяжким серцево-судинним захворюванням з численними ускладненнями як в Україні, так і в усьому світі [6].

Одним із проявів ІХС є нестабільна стенокардія (НС). НС – гостра ішемія міокарда, тяжкість і тривалість якої недостатня для розвитку некрозу міокарда [17]. Вона займає проміжне положення між основними клініко-морфологічними формами ІХС – стабільною стенокардією та гострим інфарктом міокарда. НС зумовлена розривом (запаленням, ерозією) атеросклеротичної бляшки з подальшим утворенням пристінкового тромбу або тромбоцитарного агрегату, що супроводжуються спазмом вінцевої артерії. Морфологічною причиною стенокардії є атеросклероз вінцевих артерій, який діагностують більше, ніж у 90 % померлих [8, 17].

На сьогоднішній день у патогенезі серцево-судинних захворювань, зокрема НС, вивчається взаємозв'язок між станом ендотелію і процесом атерогенезу, оскільки порушення функції ендоте-

лію є однією з причин розвитку цих захворювань [18].

Ендотелій, за класичним визначенням, це одношаровий пласт спеціалізованих клітин, котрі вистилають внутрішню стінку кровоносних і лімфатичних судин, порожнину серця. В організмі людини середньої маси міститься близько 1,8 кг ендотеліоцитів або один трильйон клітин [5].

Ендотелій судин є складним паракринним органом, який контролює всю систему кровообігу, бере участь у регуляції судинного тону, гемостазу, імунної відповіді, міграції клітин крові в судинну стінку, синтезі факторів запалення та їх інгібіторів, здійснює бар'єрні функції [22, 33]. Здоровий неушкоджений ендотелій унеможливає тромбоутворення на своїй поверхні [29].

Ендотелій виробляє велику кількість біологічно активних речовин, які регулюють функцію серця і судин. Всі речовини, котрі синтезуються ендотеліоцитами, можна поділити на чотири групи [4, 5].

1. Чинники, що впливають на тонус гладеньких м'язів судин.

Констриктори: ендотелін; ангіотензин II; тромбоксан A₂

Дилататори: оксид азоту (NO); простагліцин (PGI₂); ендотеліальний фактор деполіаризації (EDHF).

2. Чинники гемостазу (протромбогенні, антитромбогенні):

протромбогенні – тромбоцитарний фактор росту (PDGF), інгібітор активатора плазміногена, фактор Віллебранда, ангіотензин IV, ендотелін-1; антитромбогенні – оксид азоту (NO), тканинний активатор плазміногена, простагліцин (PGI₂).

3. Чинники, що впливають на ріст і проліферацію:

стимулятори – ендотелін-1, ангіотензин II, супероксидні радикали;

інгібітори – оксид азоту (NO), простагліцин (PGI₂), С-натрійуретичний пептид.

4. Чинники, що впливають на запалення:

стимулятори – фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), супероксидні радикали;

інгібітори – оксид азоту (NO), С-натрійуретичний пептид.

За сучасною концепцією розвитку атеросклерозу, uszkodження ендотелію артерій великого і середнього калібру є його початковою ланкою. Основними причинами пошкодження ендотелію є фактори ризику атеросклерозу: артеріальна гіпертензія, тютюнокуріння, підвищений рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у плазмі крові. При цьому тютюнокуріння збільшує ризик розвитку коронарних подій в 1,6 рази, артеріальна гіпертензія – у три рази, підвищений рівень холестерину – у чотири рази, а поєднання трьох перелічених факторів ризику – у 16 разів [8, 15]. При uszkodженні ендотелію порушується рівновага між продукцією вазоконстрикторних і вазодилатуючих біологічно активних речовин, що призводить до переважання вазоконстрикції, підвищеному тромбоутворенню, розвитку запалення в судинній стінці [33].

Ендотелін-1 є одним із найпотужніших вазоконстрикторів [23]. Вперше його описали Янагісава М. та ін. у 1988 р. [31]. Ендотелін-1 – це біциклічний поліпептид, що складається з 21 амінокислоти. Крім ендотеліну-1, відомі ще дві його ізоформи – ендотелін-2, ендотелін-3, котрі відрізняються одна від одної деякими варіаціями в амінокислотній послідовності. Ендотелін-1 утворюється переважно в ендотеліальних клітинах, але на відміну від інших ендотелінів, може синтезуватися в гладеньком'язових клітинах судин, нейронах, астроцитах, ендометрії, гепатоцитах, мезангіоцитах, ендотеліоцитах молочних залоз, тканинних базофілах [3, 33, 34]. Синтез ендотеліну стимулюється тромбіном, адреналіном, ангіотензином, інтерлейкіном-1 та різними ростовими факторами [11].

Концентрація ендотеліну-1 має прогностичне значення при ІХС, зокрема при гострому інфаркті міокарда, порушенні ритму серця, легеневої та системній гіпертензії та є маркером функції ендотелію та коронарного атеросклерозу [3, 15, 29, 34].

Беручи до уваги те, що атеросклероз є запальним процесом, а ІХС одним із його проявів, запропоновано для прогнозування погіршення і виникнення коронарних подій використовувати такі маркери запалення, як С-реактивний протеїн

(СРП) [32, 37, 38, 39] та цитокіни, зокрема ФНП- α [37], інтерлейкін-1 β [20] та інтерлейкін-6 [37].

СРП був відкритий у 1930 р. в Інституті медичних досліджень Рокфеллера. Молекула СРП має масу 118-144 кДа і складається з п'яти однакових субодиниць, зв'язаних разом нековалентними зв'язками [16].

СРП представник зразу декількох функціональних груп: медіаторів, транспортних білків, імуномодуляторів. Він є високочутливим, але неспецифічним гострофазовим показником, котрий продукується у відповідь на більшість форм тканинного uszkodження, інфекцію чи запалення. Підвищення СРП може визначатися вже через 12-48 год від початку запалення. З'явившись у крові, він циркулює невизначено довго [2, 16].

Синтез і секреція СРП здійснюється в печінці та регулюється прозапальними цитокінами, у першу чергу ІЛ-6, проте може продукуватися альвеолярними і наявними в атеросклеротичній бляшці макрофагами, лімфоцитами. Необхідно відмітити, що пік концентрації СРП корелює з максимальним збільшенням концентрації ІЛ-6 [2, 15, 26, 37]. Стимуляція синтезу СРП може здійснюватися не тільки ІЛ-6, але й іншими цитокінами, зокрема ІЛ-1 β , тромбоцитарним фактором росту [2, 14], ФНП- α [37].

СРП не містить вуглеводного компонента, тобто є неглікозильованим білком, на відміну від інших білків гострої фази. Він бере участь в активації білків системи комплементу, збільшує активність Т- і В-лімфоцитів, стимулює макрофаги та вироблення тканинного фактора моноцитами, збільшує утворення вільних радикалів макрофагами і пінистими клітинами, викликає експресію молекул клітинної адгезії ендотеліальними клітинами [2, 13, 15, 38]. Також виконує захисну функцію, блокуючи продукцію медіаторів запалення за рахунок зв'язування фосфоліпідів мембран [2]. СРП збільшує продукцію вазоконстриктора ендотеліну-1, внаслідок чого призводить до порушення функції ендотелію, вазоконстрикції та підвищенні артеріального тиску. Активує процеси перекисного окиснення ліпідів, бере участь у розвитку оксидативного стресу, здійснює негативний вплив на функцію ендотелію [16]. Крім цього, СРП є унікальним серед інших білків плазми, як маркер запалення, оскільки його рівні не залежать від рівня гормонів і протизапальних препаратів [2].

СРП у нормі наявний у сироватці крові в дуже низькій концентрації (менше 1 мг/л). Проте на тлі запалення, що пов'язане з інфекцією, тканинним uszkodженням чи аутоімунним порушенням, рівень концентрації білка може збільшуватися в 100 і більше разів [26, 37].

Результатами багатоцентрових досліджень підтверджено, що підвищений рівень СРП у крові поєднується з несприятливим коротко- і довгостроковим прогнозом ІХС, підвищеним ризиком розвитку коронарних подій. Концентрація СРП у крові здорових осіб і у хворих на ІХС корелює з

ризиком розвитку гострого коронарного синдрому, інсульту або раптової смерті і є їх достовірною прогностичною ознакою. Перехід стабільної стенокардії в нестабільну переважно поєднується з підвищенням рівня СРП, інтерлейкіну-6, сироваткового амілоїду А (SAA) у плазмі крові, що свідчить про активацію локального і розвиток системного запального процесу [17]. СРБ може бути навіть більш значущим предиктором розвитку серцево-судинних ускладнень, ніж такі фактори ризику, як рівень холестерину (ХС) і тригліцеридів (ТГ), цукровий діабет та тютюнокуріння [13].

Регуляторами запалення є цитокіни – група ендогенних пептидів, з низькою молекулярною масою, які виділяються в кров активованими клітинами у відповідь на різноманітні стимули [14, 20]. За даними різних авторів, відомо від 150 до 300 поліпептидних речовин, які відносяться до цитокінів [9]. Цитокіни поділяють на декілька груп: інтерлейкіни (фактори взаємодії між лейкоцитами), інтерферони (цитокіни з противірусною активністю), фактори некрозу пухлин (цитокіни з цитотоксичною активністю), гемопоетичні цитокіни. Відмінності між цими групами умовні. При атеросклерозі в процесі імунного запалення беруть участь усі групи цитокінів [15].

Інтерлейкін-1 (ІЛ-1) утворює ціле сімейство цитокінів, серед яких найбільш вивченими є прозапальні ІЛ-1 α , ІЛ-1 β і агоніст рецептора ІЛ-1 (ІЛ-1 ra) [40]. При різноманітних захворюваннях визначається ІЛ-1 β у крові, а не ІЛ-1 α . Гени ІЛ-1 α , ІЛ-1 β і ІЛ-1 ra локалізовані в кластері 2 хромосоми (локус 2q14). Інтерлейкін-1 – це білок із молекулярною масою 15-18 кДа, що є одним із ендогенних пірогенів і бере участь у реакції гострої фази запалення. Як правило, клітини організму не здатні до спонтанного синтезу ІЛ-1, а відповідають його продукцією на інфекцію, дію мікробних токсинів, інших цитокінів, активованими компонентами комплексу чи системи згортання крові [19, 28]. Головним чином продуцентами інтерлейкіну-1 є макрофаги та моноцити, а також В-лімфоцити [14].

Він може індукувати більшу частину місцевих і загальних проявів запальної реакції при атеросклерозі за рахунок підвищення адгезивності ендотелію судин, збільшення прокоагулянтної активності крові, сприяє активації клітин у вогнищі запалення та посилює продукцію ними інших цитокінів (ІЛ-6), простагландинів [15].

Разом з ФНП- α ІЛ-1 підвищує продукцію колагену, сприяє регуляції макрофагами активності металоестерази ММР-12, що промотує міграцію моноцитів, а також експресію інших металопротеїназ з одночасною індукцією процесу проникності базальної мембрани, що призводить до формування атеросклеротичної бляшки [7].

ІЛ-6 відомий як маркер запалення в коронарних атеросклеротичних бляшках [30, 38]. Є найбільш доведеним та вивченим серед інших цитокінів, як предиктор несприятливого перебігу ІХС [7].

ІЛ-6 багатофункціональний, плейотропний прозапальний цитокін із молекулярною масою 26 кДа. Синтезується різними типами лімфоїдних і нелімфоїдних клітин, включаючи Т- і В-лімфоцити, фібробласти, ендотеліальні клітини, макрофаги/моноцити, клітини жирової тканини, мезангіальні і гліальні клітини, клітини синовіальної оболонки суглоба [1, 16, 21]. Індукторами синтезу ІЛ-6 є ІЛ-1, ФНП- α , колонієстимулювальні фактори, інгібіторами синтезу – ІЛ-4, 10, 13, ендотоксини та інтерферон - γ . Сигнал від ІЛ-6 здійснюється через унікальну систему ІЛ-6 рецептора (ІЛ-6Р), що складається з двох функціональних білків – мембранного ІЛ-6 рецептора (мІЛ-6Р) і мембранного глікопротеїну (gp130), котрі передають активаційний сигнал [21].

Біологічні ефекти ІЛ-6 схожі з ефектами ІЛ-1 та ФНП- α , тобто участь у реалізації імунної запальної реакції. Одним із найважливіших системних прозапальних ефектів ІЛ-6 є індукція гострофазової запальної відповіді, збільшенні синтезу білків гострої фази (СРП, сироваткового амілоїдного білка А, фібриногену, гаптоглобіну) та порушення метаболізму ліпідів і ліпопротеїдів крові [1, 21]. При розвитку гострої фази запалення рівень ІЛ-6 у сироватці крові корелює з рівнем СРП. Підвищення рівня ІЛ-6 у сироватці крові може передувати підйому рівня СРП [28].

ІЛ-6 сприяє як загостренню хронічних, так і хронізації гострих запальних процесів. Він виділяється пізніше ніж ІЛ-1 і ФНП- α , пригнічує їх утворення і тому відноситься до цитокінів, які завершують розвиток запальної реакції [14].

Він впливає на різні органи і системи організму: кров, печінку, імунну та ендокринну системи, на обмін речовин. Діє як сильний стимулятор гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи, а глюкокортикоїди регулюють його секрецію за типом зворотного зв'язку. Значною мірою він впливає на синтез соматотропного гормону, інгібує секрецію тиреотропного гормону, зменшує концентрацію ліпідів у крові [16].

При вивченні ролі ІЛ-6 отримано дані, що він бере участь у дестабілізації атеросклеротичної бляшки [24]. Рівень ІЛ-6 підвищується при інфаркті міокарда, НС, черезшкірному коронарному втручанні [38]. Його рівень дозволяє робити прогноз у пацієнтів, госпіталізованих з приводу НС [35]. При визначенні концентрації ІЛ-6, СРП і тропоніну в динаміці у хворих із НС відмічено достовірно підвищення концентрації всіх трьох показників [21].

Фактор некрозу пухлин – альфа (ФНП- α), він же й кахектин – поліпептидний цитокін, що виконує регуляторні та ефекторні функції в імунній відповіді та запаленні [28]. Він виділяється макрофагами, ендотеліальними, жировими і м'язовими клітинами [1]. ФНП- α відноситься до прозапальних цитокінів та виконує важливі функції в період запуску запалення: активує ендотелій, сприяє адгезії лейкоцитів до ендотелію за рахунок індукції експресії на ендотеліальних клітинах

адгезійних молекул з подальшою трансендотеліальною міграцією лейкоцитів у вогнище запалення, активує лейкоцити (гранулоцити, моноцити, лімфоцити), індукує продукцію цитокінів, що мають синергічний ефект з ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6, інтерферон- β (IFN β) [28].

На сьогоднішній день є дані, згідно з якими ФНП- α стимулює синтез і експресію молекул адгезії. Підвищення його рівня збільшує ризик тромботичних ускладнень шляхом активації прокоагулянтної системи [25]. Він нагадує ІЛ-1 та ІЛ-6 за спектром клітин-мішеней та біологічними ефектами. Володіє здатністю індукувати апоптоз, викликає генералізацію в клітинній мембрані активних форм кисню, супероксид-радикалів, оксид азоту [15].

ФНП- α може прямо або опосередковано пошкоджувати кардіоміоцити, що дозволяє використовувати його як чутливого маркера їх некрозу і дестабілізації атеросклеротичної бляшки [25].

У 2003 р. був відкритий новий тип Т-хелперів – Th-17, які продукують інтерлейкін -17 – прозапальний цитокін. ІЛ-17 має синергічний ефект з іншими цитокінами, зокрема ІЛ-1 β , ФНП- α та інтерфероном γ [36].

Інтерлейкін-17 – продукується активованими Т-лімфоцитами. Бере участь як у хронічному судинному запаленні, тобто в атеросклерозі, так і при судинних змінах на тлі гіпертензії [24]. ІЛ-17 має синергічний ефект з іншими цитокінами, зокрема ІЛ-1 β , ФНП- α та інтерфероном- γ [36].

Отже, ІХС є складним захворюванням, що займає велику частку в структурі захворюваності серцево-судинних захворювань. Перебіг та прогноз її залежить від багатьох факторів. Тому, на теперішній час є важливим вивчення функції ендотелію, маркерів запалення для розуміння процесів, які розвиваються в атеросклеротично змінній судинній стінці.

Література

1. Біловол О.М. Активність фактора некрозу пухлин- α та інтерлейкіну-6 в сироватці крові у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу / О.М. Біловол, П.Г. Кравчун // Ліки України. – 2010. – № 8 (144). – С. 101-103.
2. Богова О.Т. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз / О.Т. Богова, И.И. Чукарева // Рос. кардиол. ж. – 2003. – № 4. – С. 95-97.
3. Ватутин Н.Т. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинин, А.Л. Демидова // Укр. кардиол. ж. – 2006. – № 1. – С. 101-106.
4. Геник С.М. Эндотелиальная дисфункция в патофизиологии порушень при хронической венозной недостаточности та можливості її корекції мікронізованим діосміном / С.М. Геник // Серце і судини. – 2009. – № 3. – С. 99-103.
5. Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинська // Consilium Medicum. – 2008. – № 11. – С. 38-40.
6. Дунаева І.П. Особливості протизапальної цитокінової ланки у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу / І.П. Дунаева // Пробл. ендокрин. патол. – 2013. – № 2. – С. 28-32.
7. Использование биомаркеров – цитокинов в диагностике и прогнозировании течения инфаркта миокарда /

- укл. : М.В. Зыков, О.Л. Барбараш, В.Н. Каретникова, В.В. Кашталан // Метод. рекомендации. – Кемерово, 2012. – С. 7-16.
8. Кардіологія для сімейних лікарів: навч. посіб. / [Заремба Є.Х., Кияк Ю.Г., Бабиніна Л.Я. та ін.]; за ред. Є.Х. Заремби. – К.: Поліграфіст, 2011. – 532 с.
 9. Катуніна О.Р. Провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНО-альфа в очагах пораженной кожи больных псориазом / О.Р. Катуніна, А.В. Резайкіна // Вестн. дерматол. и венерол. – 2011. – № 4. – С. 25-30.
 10. Коваленко В.М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. – К., 2013. – 69 с. – (Аналітико-статистичний посібник).
 11. Кондашевская М.В. Современные представления о роли гепарина в гемостазе и регуляции ферментативной и гормональной активности (обзор литературы) / М.В. Кондашевская // Вестн. РАМН. – 2010. – № 7. – С. 35-43.
 12. Кравчун П.Г. Особливості змін маркерів запалення у хворих на ішемічну хворобу серця з ожирінням / П.Г. Кравчун, М.О. Шелест, Ю.О. Ковальова [та ін.] // Мед. сьогодні і завтра. – 2013. – № 2 (59). – С. 38-42.
 13. Ломаковський О.М. Вплив статинів на показники імунного запалення, ліпідного спектра крові, перекисного окиснення ліпідів та білків у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця / О.М. Ломаковський // Укр. кардиол. ж. – 2010. – № 4. – С. 41-48.
 14. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М.И. Лутай // Укр. кардиол. ж. – 2004. – № 1. – С. 22-34.
 15. Лутай М.И. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе / М.И. Лутай, И.П. Голикова, В.А. Слободской // Укр. кардиол. ж. – 2007. – № 5. – С. 37-47.
 16. Милотина О.В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий / О.В. Милотина, Е.Н. Чичерина // Рос. кардиол. ж. – 2011. – № 1 (87). – С. 71-73.
 17. Настанова з кардіології / [Коваленко В.М., Лутай М.І., Братусь В.В. та ін.]; за ред. В.М. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2009. – 1368 с.
 18. Особливості ендотеліальної функції в хворих у ранній післяінфарктний період на тлі терапії периндоприлом / Л.П. Терешкевич, В.О. Шумаков, І.Е. Малиновська [та ін.] // Укр. кардиол. журнал. – 2008. – № 5. – С. 44-48.
 19. Полиморфизм гена интерлейкина-1 (IL-1 β) у больных рассеянным склерозом / В.М. Алифирова, Ю.Ю. Орлова, М.А. Титова [и др.] // Невролог. вестник. – 2010. – Т. XLII, вып. 1. – С. 23-27.
 20. Поліфокальність ушкоджень коронарного русла та дисбаланс рівнів цитокінів у хворих з коронарним атеросклерозом / С.Д. Перемот, М.В. Смілянська [та ін.] // Annals of Mechnikov Institute. – 2012. – № 4. – С. 158-161.
 21. Попкова Т.В. Интерлейкин-6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Науч.-практ. ревматол. – 2011. – № 4. – С. 64-72.
 22. Приступа Л.Н. Клінічне значення гомоцистеїнемії в атеросклеротичному процесі (огляд літератури) / Л.Н. Приступа, А.В. Грек, Ю.О. Атаман // Вісн. СумДУ. Серія «Медицина». – 2012. – № 1. – С. 54-61.
 23. Прогностическая роль эндотелина-1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией / И.А. Либов, М.В. Киселёв, В.Ю. Смирнова [и др.] // Рус. мед. ж. – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 31-33.
 24. Роль цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза (обзор литературы) / О.Б. Ершова, К.Ю. Белова, И.В. Новикова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2011. – № 3. – С. 33-35.

25. Скибчик В.А. Инсулинорезистентність та системне запалення у хворих на гострий інфаркт міокарда і цукровий діабет 2-го типу: клінічне значення / В.А. Скибчик // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 2 (58). – С. 72-77.
26. С-реактивный белок и интерлейкин-6 у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца: возможная роль воспаления в развитии желудочковых аритмий / Д.С. Новикова, М.С. Бекбосынова, Н.В. Лоладзе [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 5. – С. 63-66.
27. Тактика сімейного лікаря у веденні хворих з найбільш поширеними серцево-судинними захворюваннями / Г.В.Дзяк, О.В. Більченко // Метод. рекомендації. – К.: Medical Cards, 2012. – 88 с.
28. Фрейдлин И.С. Иммуная система и ее дефекты: [руководство для врачей] / Фрейдлин И.С. – СПб., 1998. – С. 49-65.
29. Цитокінпродукуюча властивість мононуклеарних клітин та рівень ендотеліну в плазмі крові у хворих на стабільну стенокардію напруження / Т.І. Гавриленко, Т.А. Слободський, О.М. Корніліна // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 2 (88). – С. 134-136.
30. Шевченко О.П. Сравнительный анализ уровня протеина в плазме и других маркеров воспаления в крови у больных с острым коронарным синдромом / О.П. Шевченко, Ю.С. Слесарева, А.О. Шевченко // Рос. кардиол. ж. – 2008 – № 6. – С. 45-50.
31. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells / M. Yanagisawa, H. Kurihara, S. Kimura [et al.] // Nature. – 1988. – Vol. 332 (6163). – P. 411-415.
32. Cook N.R. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women / N.R. Cook, P.M. Ridker, J.E. Buring // Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol. 145. – P. 21-29.
33. Davignon J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // Circulation. – 2004. – Vol. 109 (23 Suppl 1), № 15. – P. 27-32.
34. Dhaun N. The Endothelin System and Its Antagonism in Chronic Kidney Disease / N. Dhaun, J. Gorrard, D.J. Webb // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 17. – P. 943-955.
35. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina / L.M. Biasucci, A. Vitelli, G. Liuzzo [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 94 (5). – P. 874-877.
36. Nalbandian A. Interleukin-17 and systemic lupus erythematosus: current concepts/ A. Nalbandian, J.C. Crispin, G.C. Tsokos // Clinical and Experimental Immunology. – 2009. – Vol. 157 (2). – P. 209-215.
37. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation [Електронний ресурс] / H. Rodríguez-Hernández, L.E. Simental-Mendía, G. Rodríguez-Ramírez [et al.] // Int. J. Endocrinol. – 2013. – Vol. 2013. – P. 11. – Режим доступу до журн.: <http://www.hindawi.com/journals/ije/2013/678159/>.
38. Paoletti R. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy / R. Paoletti, A.M. Gotto, D.P. Hajjar // Circulation. – 2004. – Vol. 109 (Suppl III). – P. 20-26.
39. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease / P.M. Ridker, M. Cushman, M.J. Stampfer [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 97 (5), Feb №10. – P. 425-428.
40. Waterer G.W. Science review: Genetic variability in the systemic inflammatory response / G.W. Waterer, R.G. Wunderink // Critical Care. – 2003. – Vol. 7. – P. 308-314.

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Є.Х. Заремба, О.В. Смалюх

Резюме. В статье представлены современные данные о маркерах функции эндотелия и воспаления, их значение при ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, эндотелий, С-реактивный белок, цитокины, эндотелин-1.

INFLAMMATORY MARKERS AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE (REFERENCE REVIEW)

E.H. Zaremba, O.V. Smaliukh

Abstract. The article presents current data on markers of endothelial function and inflammation, and their importance in ischemic heart disease.

Key words: coronary artery disease, endothelium, C-reactive protein, cytokines, endothelin-1.

Danylo Halytskyi National Medical University (Lviv)

Рецензент – проф. Т.О. Ілащук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 195-199

Надійшла до редакції 13.10.2014 року

УДК 616.24-007.272-06:[616.233+616.34]-002.153-02-001.3

С.В. Коваленко

ВПЛИВ ПЕРСИСТУВАЛЬНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ НА СТАН СЛИЗОВИХ БАР'ЄРІВ БРОНХІВ І КИШЕЧНИКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У статті наведені сучасні дані літератури стосовно механізмів впливу персистувального запалення при хронічному обструктивному захворюванні легень на стан слизових бар'єрів бронхів та кишечника. Розглядаються різноманітні чинники, що активуються при запальному процесі і негативно впливають на прогресування змін слизових бар'єрів. Показано, що прогресування порушень слизових бар'єрів бронхів відбувається шляхом розвитку перибронхального фіброзу та активації системи сполучної тканини з формуванням незворотної бронхіальної обструкції і ремоделюванням бронхіального дерева. Інтегральні дії багатьох стиму-

лів, включаючи фактори росту і матрикс-генеруючі сигнали, що причетні до запалення, репарації і фіброзу запускають механізм епітеліально-мезенхімальної трансформації (ЕМТ), що може призвести до втрати епітеліальних клітин і сприяти руйнуванню паренхіми та фіброзу. Виявлення ЕМТ у зразках біопсії може бути діагностично значимим і представляти новий біомаркер прогресування хронічних захворювань легень.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, запалення, фактори росту, слизові бар'єри.

Вступ. Актуальною проблемою сучасної медицини є зростання захворюваності і смертності від хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), однією з ланок патогенезу якого сьогодні вважають хронічний запальний процес, що виникає під впливом різноманітних чинників [6].

Недостньо вивченим є вплив запалення при ХОЗЛ на зміни слизових бар'єрів організму, що першими включаються у процеси, викликані персистувальним запаленням. До них належать слизові оболонки (СО) бронхів та кишечника. Стійкість СО до мікробного зараження є «першим ешеломом імунітету» і забезпечується, зокрема, механізмом колонізаційної резистентності, що перешкоджає закріпленню бактерій та інших збудників на їх поверхні. Є дані, що ремоделювання, яке формує незворотну обструкцію, також викликає певні зміни в секреторній системі бронхів як якісного, так і кількісного порядку. Показано, що рівень сіалових кислот і муцину в бронхіальному секреті відображає вираженість процесів ремоделювання у хворих на ХОЗЛ [7, 12].

Одним із частих і вивчених варіантів функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є синдром подразненого кишечника (СПК) [14]. Цією патологією страждає 5-24 % населення, переважно працездатного віку, що має велике соціальне значення [14, 20].

За даними А.Є. Дорофєєва, у хворих на ХОЗЛ із СПК виявлені значні зміни рівнів коротколанцюгових жирних кислот (КЖК), що може свідчити про їх вплив на перебіг, індукцію загострення і прогресування захворювання. Під впливом ХОЗЛ порушується кількісний і якісний склад мікрофлори кишечника, продукція КЖК і газів, що посилює бронхолегеневу патологію і, у свою чергу, сприяє прогресуванню мікробіотичних зрушень у кишечнику [2].

Колонізація патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою дихальних шляхів

(ДШ) може впливати на продукцію КЖК і відображати характер інфекційно-запального процесу в бронхолегеневій системі у хворих на ХОЗЛ.

Часто необґрунтована або неадекватна антибіотикотерапія, застосування системних глюкокортикоїдів можуть призводити до розвитку ферментативного дисбалансу у хворих на ХОЗЛ внаслідок зміни якісного та кількісного складу мікрофлори, моторики товстої кишки, хімічного складу хімусу [1, 9]. Основними причинами змін, що виявляються в ШКТ у хворих на ХОЗЛ, вважаються місцева тканинна гіпоксія, підвищення внутрішньочеревного тиску, дисбактеріоз кишечника, а також пошкодження СО шлунка лікарськими засобами. Однак ними тяжко пояснити всі механізми розвитку патологічних змін у СО ШКТ.

Між ХОЗЛ і СПК існують складні взаємозв'язки. Для СПК із запорами, як і для ХОЗЛ характерна ендогенна інтоксикація. Гіпоксія кишечника робить тяжчим природний плин СПК. Натужування при запорах і використання проносних препаратів подразливої дії може сприяти підвищенню тиску в малому колі кровообігу. Обмеження рухового режиму хворими на ХОЗЛ, прийом препаратів впливають на моторну функцію кишечника (холінолітики та β 2-агоністи), обмеження споживання рідини (при недостатності правого шлуночка) можуть несприятливо впливати на самопочуття хворих на СПК. Хронічний біль при СПК має також дезадаптивне значення для організму. Враховуючи побічні ефекти препаратів базисної терапії ХОЗЛ (β 2-агоністи та М-холінолітики) на тонус кишечника, необхідна подальша розробка диференційованої терапії бронхообструктивного синдрому при СПК. Тому поєднання ХОЗЛ і СПК спричиняють певні труднощі при виборі тактики лікування.

Слизові бар'єри бронхів та кишечника, володіючи багатьма спільними рисами, зумовленими

перш за все їх спільною будовою, відіграють не тільки захисну роль при різноманітних запальних процесах, але й певними імунними, нейрогуморальними, слизо- та муцин – продукуючими й іншими, недостатньо вивченими властивостями [8, 9].

Показано, що в разі інфекційного характеру запалення при ХОЗЛ під дією ендотоксинів (грамнегативна інфекція) або тейхоевих кислот (грампозитивна), які потрапили до системного кровотоку на циркулюючі у крові моноцити та макрофаги, відбувається продукція ключових маркерів системного запалення – ФНП- α та ІФН- γ завдяки механізмам позитивного зворотного зв'язку [5, 7]. Надалі запускається каскад вивільнення прозапальних ЦК (ІЛ-2,-6,-8,-10, ейкозаноїди), які спричиняють клінічні прояви системного запалення [11]. Серед біологічних ефектів прозапальних ЦК важливе значення має ураження ендотелію судин, що полягає в підвищенні експресії на поверхні ендотеліальних клітин тканинного фактора та виділення інгібітору активатора плазміногена-1 [22].

Взаємозв'язок між місцевим та системним запаленням відбувається, на думку деяких авторів, за рахунок: 1) виходу стрес-індукованих цитокінів та вільних радикалів із бронхолегеневої системи в системну циркуляцію; 2) активації лейкоцитів периферичної крові або клітин-попередників у кістковому мозку; 3) стимуляції кісткового мозку та печінки прозапальними медіаторами, що вивільнюються запальними та структурними клітинами [7, 10, 21]. На сьогодні вивчені такі системні прояви ХОЗЛ, як зниження маси тіла та кахексія, дисфункція скелетних м'язів, остеопороз, анемія, серцево-судинні ефекти, проте мало даних літератури за взаємозумовленість та взаємообтяження системного запалення при ХОЗЛ та захворюваннях кишечника [3, 4, 20].

Деякі бактерії, у тому числі синьо-гнійна паличка, золотистий стафілокок, пневмокок, гемофільна паличка та мікоплазма пневмонії активують рецептори на поверхні клітинної мембрани, активуючи таким чином виробництво муцину. Деякі дослідження показали, що синьо-гнійна паличка зв'язується з вуглеводними структурами муцину, погіршуючи склад нормального слизу та мукоциліарний кліренс [18, 19].

На сьогодні активно вивчається патогенетичний вплив експресії факторів росту при запальних процесах у бронхах на стан їх СО. Відомо, що утворення слизу в бронхах зростає при участі факторів росту – TGF- β та VEGF. Активно вивчається роль різних ізоформ та рецепторів TGF- β , а також значення VEGF для ремоделювання ДШ при ХОЗЛ [21, 23]. Є дані, що експресія TGF- β при ХОЗЛ зменшує гіперсекрецію слизу, оскільки він пригнічує виробництво муцинів [13, 18].

Особливий інтерес для дослідження формування ремоделювання стінок бронхів та формування пневмофіброзу представляє, на думку багатьох авторів, трансформуючий фактор росту бета

(TGF- β) [15, 23], фактор росту фібробластів (FGF) та васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF) [16, 21].

Активна форма TGF- β вивільняється завдяки стимулюючому впливу матричної металопротеїнази-9 (ММП-9) та катепсину на інтактну форму даного фактора росту [13]. TGF- β здатний залежно від концентрації пригнічувати або посилювати проліферацію мезенхімальних клітин, він підвищує синтез білків екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) (фібронектину, колагену I, III), а також протеогліканів та знижує – протеїназ. TGF- β сприяє перетворенню фібробластів у міофібробласти за рахунок ФР сполучної тканини. Відомо, що утворення слизу в бронхах зростає також при участі факторів росту – TGF- β та VEGF. Роль різних ізоформ та рецепторів TGF- β , а також значення VEGF для ремоделювання судин та ДШ при ХОЗЛ протягом останніх років активно вивчається [23]. Є дані, що експресія TGF- β при ХОЗЛ зменшує гіперсекрецію слизу, оскільки він пригнічує виробництво муцинів [17].

TGF- β 1, як вважають, відіграє провідну роль у розвитку легеневого фіброзу, стимулюючи диференціацію фібробластів та позаклітинного матричного синтезу.

Ремоделювання ДШ супроводжується вираженою реакцією судин ДШ, перш за все, зростанням їх кількості, що, зазвичай, корелює з тяжкістю ХОЗЛ. Припускають, що до компонентів судинної відповіді при цьому можуть бути віднесені ангиогенез, розширення судин, мікроваскулярна проникність, продукція ФР, адгезія клітин, трансміграція та інфільтрація [21].

Отримані дані щодо ключової ролі VEGF у сприянні ремоделювання судин і ангиогенезу. Багато досліджень, проведених за допомогою вивчення біопсій, індукованої мокроти, показали участь VEGF та його рецепторів у процесах судинного ремоделювання. Імовірно, судинний компонент ремоделювання ДШ є складним багатоступінчастим явищем за участю декількох посередників [10, 11].

Висунута гіпотеза стосовно ключової ролі підвищеної експресії FGF, як медіатора легеневого фіброзу. Виявлено, що FGF, індукований ТФР- β , є посередником деяких профібротичних наслідків ТФР- β *in vitro*. Показано, що FGF може бути раціональною мішенню для лікування фіброзних захворювань [16].

Як відомо, фібробласти відіграють значну роль у взаємодії епітелію та сполучної тканини. Вони декретують різноманітні фактори росту та цитокіни, які безпосередньо впливають на проліферацію епітеліоцитів, міграцію автологічних фібробластів, диференціювання та формування позаклітинного матриксу. Окрім того, стимулюють неоваскуляризацію та лімфоангіогенез, здійснюють ендотеліальний вплив. Відомо, що основу інтрацелюлярного матриксу легеневої тканини складають фібробласти

[4]. Основна структурна функція фібробластів полягає в утворенні волокон та основної речовини легеневої паренхіми. Фібробласти, як головне джерело позаклітинної сполучнотканинної матриці, відіграють велику роль у розвитку фіброзу та процесах ремоделювання стінок бронхів. Фібробласти володіють властивістю синтезувати та депонувати різноманітні цитокіни, що відіграють важливу роль у патогенезі ХОЗЛ та БА: одним із яких є TGF- β 1. Вони здатні руйнувати структуру легень та/або підтримувати нейтрофільне запалення. Фібробласти синтезують компоненти екстрацелюлярного матриксу: колаген, еластин, протеоглікани, а також взаємодіють з імунними і запальними клітинами за допомогою цитокінів. Перший і третій типи колагену виконують функцію стабілізатора інтерстиційної тканини, четвертий тип входить до складу базальної мембрани. Припускають, що деякі особливості фібробластів не можуть забезпечити адекватного відновлення (тканинного гомеостазу) і призводять до абнормальної репарації з формуванням емфіземи. Фібробласти представляють собою гетерогенну популяцію клітин сполучнотканинного походження, що наявні в різноманітних тканинах організму та легко культивуються в лабораторних умовах.

Фібробласти відіграють значну роль у взаємодії епітелію та сполучної тканини. Вони секретують різноманітні фактори росту та цитокіни, які безпосередньо впливають на проліферацію епітеліоцитів, міграцію аутологічних фібробластів, диференціювання та формування позаклітинного матриксу. Окрім того, фібробласти стимулюють неоваскуляризацію та лімфоангіогенез, здійснюють ендо- та екзокринний вплив.

Фібробласти з різних анатомічних ділянок володіють подібною морфологічною будовою, проте відрізняються по експресії генів та фенотипу, беруть участь у синтезі специфічних для кожного типу тканин позаклітинних протеїнів та цитокінів. У слизовій оболонці товстої кишки (у перикрипталних відділах та у власній пластинці) є дві популяції міофібробластів: перикрипталний пласт міофібробластів та субепітеліальний міофібробластний синцитій. Тісно взаємодіючи з епітелієм, запальними клітинами власної пластинки, muscularismucosae, міофібробласти беруть участь у абсорбції, секреції іонів та муцину, імунній регуляції та диференціюванню (підтриманні пулу стовбурових клітин) [4]. Виділяють також інтерстиційні клітини Кахала (ICCs), які також є модифікованими міофібробластами. Ці клітини, вірогідно, відіграють важливу роль у контролі рухової активності кишечника [10].

Хемотаксис, активація та проліферація фібробластів здійснюється під впливом: факторів росту фібробластів, тромбоцитарного фактору росту, цитокінів – ФНП, ІЛ-1, кінінів, тромбіну, TGF- β .

Фібробласти, що інтенсивно розмножуються, продукують кислі мукополісахариди – основ-

ний компонент міжклітинної речовини сполучної тканини (гіалуронову кислоту, хондроїтинсірчану кислоту, глюкозамін, галактозамін). При цьому зона запалення не тільки інкапсулюється, але і починається поступова міграція клітинних і безклітинних компонентів сполучної тканини від периферії до центру, формування з'єднувально-тканинного кістяка на місці первинної і вторинної альтерації.

Поряд із фібробластами розмножуються і інші тканинні і гематогенні клітини. При руйнуванні базальних мембран судин у зоні альтерації відбувається міграція клітин ендотелію за градієнтом ангіогенних факторів. Просвіт новоутворених капілярів формується шляхом злиття позаклітинного простору сусідніх ендотеліоцитів. Навколо новоутворених капілярів концентруються тучні клітини, макрофаги, нейтрофіли, які вивільняють біологічно активні речовини, що сприяють проліферації капілярів.

Установлено зв'язки між зростанням рівня факторів росту та продукцією цитокінів і розвитком гіперреактивності ДШ. Фактори росту можуть відігравати важливу роль у розвитку алергічного запалення ДШ і розвитку гіперреактивності навіть на ранніх стадіях астми, до розвитку ремоделювання ДШ [7].

Останні дані наукових досліджень показали про індукцію епітеліально-мезенхімальної трансформації (EMT) TGF- β 1. Однак дослідження щодо інгібіції EMT мізерні. Раніше авторами було показано інгібування FGF-1 декількох профібротичних ефектів TGF- β 1. При дослідженні впливу FGF-1 на TGF- β 1-індуковану EMT, встановлено, що уведення FGF-1 разом із гепарином сприяє зворотному розвитку морфологічних змін і повернення до контрольного рівня епітеліальних і мезенхімальних маркерів. Ці дані показують, що TGF- β 1-індукована EMT відновлюється за впливу FGF-1 і можуть бути запропоновані терапевтичні підходи до цільового впливу на дані процеси [17].

EMT є клітинним процесом, що перетворює нормально функціонуючі клітини в міофібробластні клітини, які виробляють компоненти рубцевої тканини. При нормальних процесах репарації тканини EMT сприяє їх репарації і припиняється при закінченні процесу [16]. Завдяки EMT епітеліальні клітини втрачають міжклітинні зв'язки, переміщуються в інтерстицій, де отримуючи повний мезенхімальний фенотип, беруть участь у синтезі фіброзної матриці.

EMT індукується інтегральними діями багатьох стимулів, включаючи ТФР- β і матрикс-генеруючі сигнали, що причетні до запалення, репарації і фіброзу.

Наслідки переходу EMT у хронічне фіброзуюче захворювання можуть опосередковуватися двома шляхами – з одного боку, шляхом поповнення новими мезенхімальними клітинами, як субстрату для інтерстиційних фібробластів-міофібробластів, що відповідають за матриксну

аккумуляцію; з другого боку, це може призвести до втрати епітеліальних клітин і сприяти руйнуванню паренхіми при фіброзі. Вперше ЕМТ епітелію ДШ спостерігали при розвитку облітеруючого бронхіоліту після трансплантації легень. Авторами встановлено, що експресія TGF- α 1 може сприяти дизрегуляції епітеліальної репарації і фіброзу ДШ у легнях алотранспланта внаслідок ЕМТ [16, 17].

Облітеруючий бронхіоліт, що розвивається в трансплантованих легнях, характеризується епітеліальним пошкодженням та фіброзом ДШ. Процес, при якому відбувається заміна нормального епітелію фібробластичною рубцевою тканиною, повністю не зрозумілий, але останні дані свідчать, що епітеліальні клітини за допомогою фібробластів можуть піддаватись ЕМТ [16].

За допомогою дослідження маркерів ЕМТ (фібробластів та матричної металопротеїнази) біоптатів бронхів у хворих після трансплантації легень, з та без стимуляції TGF- β 1, встановлено їх вірогідне зростання після стимуляції TGF- β 1.

Процес ЕМТ може становити остаточний спільний шлях після ушкодження та запалення при інших захворюваннях, що характеризуються ремоделюванням ДШ і ініціюється зростанням рівня TGF- β 1 [23].

Висновки

1. Провідним питанням прогнозу хронічного обструктивного захворювання легень є прогресування порушень слизових бар'єрів бронхів, перибронхального фіброзу з формуванням незворотної бронхіальної обструкції та ремоделюванням бронхіального дерева.

2. Активації системи сполучної тканини і прогресуванню фіброзних змін бронхів сприяють, у тому числі, хронічний запальний процес, агресія активними формами кисню, гіпоксія, хронічні токсичні впливи (тютюновий дим), мікробна колонізація слизової оболонки бронхів та кишечника, а також переважаючого гуморальних впливів речовин із вазо- та бронхоконстрикторним механізмом дії та профіброгенним впливом (цитокіни, фактори росту).

3. Виявлення епітеліально-мезенхімальної трансформації у зразках біопсії може бути діагностично значимим і представляти новий біомаркер прогресування хронічних фіброзуючих захворювань.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи спільні ознаки слизових бар'єрів бронхів та кишечника цікавим, на нашу думку, є дослідження впливу цитокінів та факторів росту на їх стан при поєднаних захворюваннях бронхолегеневої системи та шлунково-кишкового тракту.

Література

1. Анастасий И.А. Антибиотикассоциированная диарея: проблемы диагностики / И.А. Анастасий, Д.Н. Дудар // Кліні. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – № 2 (41). – С. 56-58.
2. Дорофеев А.Э. Значение короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе ХОБЛ и возможные методы кор-

- рекции / А.Э. Дорофеев, О.А. Рассохина // Здоров'я України. – 2009. – № 13-14. – С. 76-77.
3. Калинина Е.П. Диагностический критерий прогрессирования хронической обструктивной болезни легких / Е.П. Калинина, Е.Г. Лобанова // Бюл. Сиб. отд. Росс. акад. мед. наук. – 2010. – № 31. – С. 5-8.
4. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Е.А. Геренг, И.В. Суходоло, Р.И. Плешко [и др.] // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 64-68.
5. Особенности цитокиновой регуляции очагового и системного воспаления при ХОБЛ / Н.А. Кузубова, Е.А. Суркова, Т.П. Сесь [и др.] // Мед. иммунология. – 2010. – Т. 12. – № 4-5. – С. 349-354.
6. Перцева Т.А. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки бронхов у больных ХОЗЛ в зависимости от стадии заболевания / Т.А. Перцева, И.В. Ивах // Укр. пульмонол. ж. – 2009. – № 4. – С. 56-61.
7. Перцева Т.А. Роль системных маркеров запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/ колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Т.А. Перцева, Л.І. Конопкіна // Укр. пульмонол. ж. – 2007. – № 1. – С. 22-26.
8. Структурно-функциональные изменения в слизистой оболочке бронхов при хронических воспалительных заболеваниях / Е.А. Геренг, П.А. Селиванова, И.М. Огородова [и др.] // Бюл. Сиб. отд. Росс. академии мед. наук. – 2009. – № 5 (139). – С. 35-39.
9. Христин Т.Н. К вопросу о патогенезе сочетанных заболеваний органов пищеварения и бронхолегочной системы / Т.Н. Христин // Укр. терапевт. ж. – 2006. – № 2. – С. 88-91.
10. Adair-Kirk T.L. Fragments of extracellular matrix as mediators of inflammation / T.L. Adair-Kirk, R.M. Senior // Int. J. Biochem Cell Biol. – 2008. – Vol. 40. – P. 1101-1110.
11. Air pollution and biomarkers of systemic inflammation and tissue repair in COPD patients / P. Dadvand, M.J. Nieuwenhuijsen, A. Agustn [et al.] // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 44. – P. 603-613.
12. Boulet L-P. Airway remodelling: the future / Boulet L-P. and P. J. Sterk // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 30. – P. 831-834.
13. Bradley J.R. TNF-mediator inflammatory disease / Bradley J.R // J. Pathol. – 2008. – Vol. 214. – P. 291-300.
14. Cole J.A. Incidence of IBS in a cohort of people with asthma / J.A. Cole // Respir. Med. – 2007. – Vol. 52 (2). – P. 329-35.
15. Decreased expression of TGF-beta type II receptor in bronchial glands of smokers with COPD / S. Baraldo, E. Bazzan, G. Turato [et al.] // Thorax. – 2005. – Vol. 60 (12). – P. 998-1002.
16. FGF-1 reverts epithelial-mesenchymal transition induced by TGF- β 1 through MAPK/ERK kinase pathway / C. Ramos, C. Becerril, M. Montaco [et al.] // Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. – 2010. – Vol. 299 (2). – P. 222-231.
17. Guarino M. Direct contribution of epithelium to organ fibrosis: epithelial-mesenchymal transition / M. Guarino, A. Tosoni, M. Nebuloni // Am. J. Pathol. – 2011. – Vol. 179 (3). – P. 1074-1080.
18. Henke M.O. MUC5AC and MUC5B Mucins Are Decreased in Cystic Fibrosis Airway Secretions / M.O. Henke // Am. J. Respir Cell Mol Biol. – 2004. – Vol. 31. – P. 86-91.
19. Holmen J.M. Mucins and their O-glycans from human bronchial epithelium cell cultures / J.M. Holmen // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2004. – Vol. 287. – P. 824-834.
20. Paul W. Jones. Depression: a characteristic comorbidity of COPD? / W. Jones Paul // Eur Respir J. – 2014. – Vol. 44. – P. 570-571.

21. Serum levels of VEGF and bFGF in hypoxic patients with exacerbated COPD / G. Pavlisa, G. Pavlisa, V. Kusec [et al.] // Eur Cytokine Netw. – 2010. – Vol. 21 (2). – P. 92-98.
22. The role of the bronchial microvasculature in the airway remodelling in asthma and COPD / A. Zanini, A. Chetta, A.S. Imperatori [et al.] // Respir Res. – 2010. – Vol. 29. – P. 111-132.
23. Transforming growth factor- β type II receptor in pulmonary arteries of patients with very severe COPD / B. Beghe, E. Bazzan, S. Baroldo [et al.] // ERJ – 2006. – Vol. 28 (3). – P. 556-562.

ВЛИЯНИЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ЛЕГКИХ НА СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТЫХ БАРЬЕРОВ БРОНХОВ И КИШЕЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.В. Коваленко

Резюме. В статье приводятся современные данные литературы относительно механизмов влияния персистирующего воспаления при хроническом обструктивном заболевании легких на состояние слизистых барьеров бронхов и кишечника. Рассматриваются разнообразные факторы, которые активируются при воспалении и негативно влияют на прогрессирование изменений слизистых барьеров. Показано, что прогрессирование нарушений слизистых барьеров бронхов происходит путем развития перибронхиального фиброза и активацией системы соединительной ткани с формированием необратимой бронхиальной обструкции и ремоделированием бронхиального дерева. Интегральные взаимодействия многих стимулов, включая факторы роста и матрикс-генерирующие сигналы, причастные к процессам воспаления, репарации и фиброза запускают механизм эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), что может привести к потере эпителиальных клеток, способствует разрушению паренхимы и фиброзу. Выявление ЭМТ в образцах биопсии может быть диагностически значимым и представлять собой новый биомаркер прогрессирования хронических заболеваний легких.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, воспаление, факторы роста, слизистые барьеры.

INFLUENCE OF PERSISTENT INFLAMMATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ON THE MUCOSAL BARRIER OF BRONCHI AND INTESTINES (REFERENCE REVIEW)

S.V. Kovalenko

Abstract. The article presents the current literature data concerning the mechanisms of influence of persistent inflammation in chronic obstructive pulmonary disease on the state of the mucous barrier of bronchi and intestines. We consider a variety of factors that get activated during inflammation and adversely affect the progression of changes in mucosal barrier. It is shown that the progression of disorders in bronchial mucosal barrier occurs by developing peribronchial fibrosis and activation of connective tissue with the formation of irreversible airflow obstruction and remodeling of the bronchial tree. Integral interrelations of many stimuli, including growth factors and matrix-generating signals that are involved in inflammation, repair and fibrosis launch epithelial-mesenchymal transformation (EMT), which may lead to loss of epithelial cells and contribute to the destruction of the parenchyma and fibrosis. Detection of EMT in biopsy samples may be diagnostically significant and represent a new biomarker of progression of chronic lung disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, growth factors, mucosal barriers.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 200-204

Надійшла до редакції 29.09.2014 року

УДК 616.94-002-099.001.89

*Н.О. Максимчук, В.М. Коновчук***ПРОБЛЕМИ МОНІТОРИНГУ ЕНДОТОКСИКОЗУ СЕПТИЧНОГО
ГЕНЕЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Огляд літератури присвячений сучасним уявленням про ендogenous інтоксикацію. Висвітлено основні ланки її патогенезу. Зосереджено увагу на методах діагностики та особливостях їх використання при сепсисі.

Ключові слова: ендотоксикоз, діагностика, сепсис.

Вступ. Синдром поліорганної недостатності з подальшим розвитком неспроможності є основною причиною смерті пацієнтів у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Сепсис виступає одним із ключових чинників його розвитку. Основним патогенетичним підґрунтям вадного кола є синдром ендogenous інтоксикації [16]. Тому актуальним є вивчення патогенезу синдрому та особливо способів його моніторингу, що дозволить забезпечити вищу якість лікування хворих із тяжким сепсисом та септичним шоком.

Мета дослідження. Дослідити тести оцінки ендотоксикозу з метою моніторингу септичного поліорганного ушкодження.

Основна частина. Л.Л. Громашевська запропонувала термін «метаболична ендogenous інтоксикація». Акцентована увага на те, що це поліетіологічний і поліпатогенетичний синдром, що характеризується накопиченням у тканинах і біологічних рідинах ендogenous токсинів (ЕТ), які утворюються внаслідок надлишку метаболічних продуктів нормального або порушеного обміну речовин чи клітинного реагування [9, 31]. Сьогодні вказаний комплекс носить назву «синдром ендogenous інтоксикації» (СЕІ) [11]. СЕІ включає: джерело токсемії; біологічні бар'єри; транспортні механізми; механізми біотрансформації і екскреції; ефекторні відповіді на інтоксикацію у вигляді так званої вторинної токсичної агресії, внаслідок якої СЕІ значною мірою втрачає свою специфічність [2, 3, 22].

Оскільки СЕІ є поліетіологічним, можна виділити декілька причинних факторів [20], та класифікувати наступним чином: продукційний, зумовлений надлишковим утворенням ЕТ [23]; резорбційний, внаслідок всмоктування токсичних речовин з обмеженого вогнища інфекції, тканин, які розпадаються; реперфузійний, при якому в системний кровотік надходять метаболіти, що накопичилися в тривало ішемізованих тканинах, а також виділилися з клітин цих тканин при їх пошкодженні активним киснем і надлишком вільних радикалів в умовах неспроможності антиоксидного захисту; ретенційний, при якому накопичення ЕТ відбувається внаслідок порушення їх виділення природними органами детоксикації; інфекційний, внаслідок надходження мікроорганізмів, продуктів їх обміну і розпаду з вогнища інфекції [2]. У розвитку СЕІ одночасно або послі-

довно можуть брати участь кілька механізмів утворення ЕТ і накопичення їх у внутрішньому середовищі організму, що особливо виразно спостерігається при сепсисі [10].

Зіставлення експериментальних і клінічних досліджень дозволило виявити наступні стадії розвитку синдрому ендogenous інтоксикації [11].

I стадія СЕІ. Реактивно-токсична виникає у відповідь на формування первинного деструктивного вогнища або травматичного ушкодження. Лабораторними ознаками цієї стадії є підвищення в крові рівнів молекул середньої маси (МСМ), продуктів перекисного окиснення ліпідів, зростання ЛП.

II стадія СЕІ – стадія вираженої токсемії розвивається після прориву гістогематичного бар'єру, коли в кров потрапляють ендотоксини, що утворилися в первинному осередку інтоксикації, з подальшим поширенням і накопиченням в організмі. Залежно від стану організму, його резистентності і початкового рівня системи детоксикації та імунітету виділяють компенсовану і декомпенсовану стадії вираженої токсемії.

III стадія СЕІ – мультиорганної дисфункції (СМОД). Спостерігається при подальшому прогресуванню патологічного процесу як наслідок тяжкого пошкодження ендотоксинами різних органів і систем із розвитком їх функціональної декомпенсації. Клінічно ця стадія проявляється порушенням свідомості, гіпоксією, вираженою серцевою недостатністю, олігурією, явищами паралітичної кишкової непрохідності. У крові визначається висока концентрація креатиніну, сечовини, білірубину.

Варто відзначити, що в ряді випадків, незважаючи на достовірну відсутність явних ознак інфекції, відзначається розвиток чи прогресування синдрому поліорганної недостатності (СПОН). Цей феномен одержав назву "небактеріальний клінічний сепсис", чи "септичний синдром", чи "синдром системної запальної відповіді", а відповідальність за його ініціювання покладена на нижні відділи шлунково-кишкового тракту, які названі "двигуном СПОН" [18, 21].

Оцінка тяжкості ендотоксикозу має важливе практичне значення, оскільки дозволяє цілеспрямовано застосовувати оптимальні методи детоксикації [1, 4, 13, 14], та може бути незалежним

предиктором тяжкості перебігу захворювання, сепсису зокрема.

До клінічних проявів ендогенної інтоксикації відносяться суб'єктивні симптоми (слабкість, втомлюваність, роздратування, порушення сну, зниження працездатності) та об'єктивні симптоми (блідість або сірість шкірних покривів, підвищення температури, схуднення, пітливість, зниження здатності виконувати фізичні навантаження та обслуговувати себе) [14].

Оскільки за умов медицини XXI століття все більшого значення набувають об'єктивні методи оцінки, що базуються на максимальній уніфікації та стандартизації, на нашу думку, на сьогодні актуальними є удосконалення систем оцінки тяжкості ендогенної інтоксикації [16]. До таких систем відносяться оцінка рівня ендотоксемії за гематологічним індексам (Каль-Каліфа, Островського, Ябучинського, Хімича, Кочнева, Пигаревського), за біологічними індексами та фізико-хімічними показниками, а також з використанням комплексних систем оцінки інтоксикації (Гостіщева-Синовца, Дьяченко-Желвакова, Шуркаліна, Белокурова-Рибачкова та ін).

Методи вивчення СЕІ можна згрупувати наступним чином [11]: аналітичні, при використанні яких визначають маркери ендогенної інтоксикації: середньомолекулярні олігопептиди, сорбційну здатність еритроцитів, рівні перекисного окиснювання ліпідів, глюкози, молочної та піривиноградної кислот, цитокіни, ейкозаноїди, імунні комплекси та інші; гематологічні індекси; інтегральні однорангові методи: параметрійний тест, біотестування на мишах із заблокованою ретикуло-ендотеліальною системою, еритроцитарний, сперматозоїдний тести [15]; інтегральні багаторангові системи оцінки ендогенної інтоксикації. Охопити їх усі неможливо в рамках даної статті, тому слід зупинити увагу на окремих методах, що можуть бути використані в клінічній практиці.

Метаболічні порушення при СЕІ мають різноспрямований характер та найчастіше не оцінюються в практичній медичній діяльності. До даних показників належить зростання рівня креатиніну, залишкового азоту, азоту сечовини та білірубину. Вказані лабораторні показники починають зростати, коли порушено 60-80 % функції органа, тому не можуть бути використані для діагностики на ранніх стадіях та відповідно для швидкого впливу на патогенетичні важелі.

Гематологічними показниками СЕІ є:

1. Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) запропонований Я. Кальф-Каліфом [17]. Значення ЛІІ для здорових, за даними різних авторів, становлять від 0,9 до 1,3. Підвищення індексу відбувається при інфекційному процесі та інших захворюваннях, що супроводжуються ендогенною інтоксикацією. Високі показники, звичайно, свідчать про отруєння організму ендо- або екзогенними токсинами. Цифри, що перевищують 25-30, у гострих випадках вказують на вірогідність летального наслідку. Навпаки, при хронічних

захворюваннях (рак, туберкульоз, хроніосепсис) ЛІІ може знижуватися до 0,3 і менше [17]. Проте при появі у хворого ознак алергізації ця формула недоречна. У такому випадку потрібно використовувати варіанти формули Я. Кальф-Каліфа, С.В. Хомича в модифікації А.Л. Костюченка і співавт. (2000) [17].

2. Індекс зсуву лейкоцитів крові.
3. Індекс сегментарності нейтрофілів.
4. Лімфоцитарний індекс.
5. Токсигенна зернистість.
6. Гематологічний показник інтоксикації.

Окремої уваги заслуговує оцінка зниження числа еозинофілів при ендотоксикозі, що, за даними авторів, може бути ознакою його септичної етіології. Деякі автори вважають, що нормальна кількість еозинофілів (КЕ) у периферичній крові складає 150-400 клітин у мкл. Зниження КЕ менше 80 кл/мкл із високою часткою ймовірності вказує на неінфекційний генез даного синдрому [30].

Слід зазначити, що спільним недоліком вищезгаданих методів є неможливість їх використання у випадку неопластичних захворювань крові, їх діагностична цінність значно знижується при порушеннях обміну вітамінів (V_6 , V_{12}).

Найбільша частина методів виявлення ендотоксикозу ґрунтується на зміні властивостей цитолемі. Найчастіше оцінюють зміни клітинної оболонки еритроцитів, що проявляється появою сфероцитів, стоматоцитів, ехіноцитів.

Відзначається можливість комплексного аналізу еритроциту, при ендотоксикозі зміни проявляються анемією, змінами ереднього вмісту гемоглобіну в еритроциті, осмотичної стійкості та змінами еритроїдного паростка кісткового мозку.

Пошкодження еритроцитарної мембрани оцінюється на основі пластичності еритроцитів за методом Я.В. Ганіткевича, Л.І. Черненка (після механічного впливу оцінюють гемоліз) та редукційної здатності еритроцитів за методом А.А. Тогайбаєва, А.В. Кургузкіна (еритроцити здорових донорів поглинають до 35-40 % барвника з 0,025 % розчину метиленової синьки, у хворих з ендотоксикозом цей показник значно нижче). Значна кількість методів базується на підвищенні чутливості до гемолізу при ендотоксикозі [6]: сечовинний гемоліз за методом В.А. Марусанова, А.В. Бічуна; метод визначення кислотної резистентності за І.А. Тересковою та І.І. Гітельзоном у модифікації А.І. Воробйова (досліджують час кислотного лізису 50% еритроцитів) [8]. Транспортні властивості еритроцитарної мембрани відображає тест флюоресцентного зондування з арилнафталінсульфатом [19].

На зміни глікокаліксу еритроцитів вказує методика Р.А. Арцишевської та К.А. Самойлової з альціановим синім та методика визначення амплітуди коливання еритроцитів у знакоперемінному електричному полі (на основі коливання еритроцитів 3 мкм і менше діагностується ступінь вираженості ендотоксикозу) [2].

На використанні лейкоцитів, як тестових клітин, базується методика визначення рівня лейкоцитолізу в аутологічній плазмі, визначення ендотоксикозу за інтенсивністю вітального забарвлення ізольованих лейкоцитів та ін. [11].

Парамедійний тест – біологічний експрес-тест визначення токсичних властивостей сироватки крові (СК) за допомогою парамедій. Сутність способу полягає в зміні термінів загибелі парамедій – найпростіших інфузорій, під дією токсичного чинника, що знаходиться в СК [15]. Вивчаючи активність сперматозоїдів, узятих від тварин, вираховують сперматозоїдний індекс інтоксикації. При цьому підрахунок кількості рухів клітин здійснюється за допомогою аналізатора токсичності, де оптичним зондом служить промінь гелій-неонового лазера [11].

Недоліками цих способів діагностики ендотоксикозу є гетерогенність клітин, які використовуються в парамедійному, сперматозоїдному та еритроцитарних тестах, складність отримання та підтримання клітинної культури парамедій. Дані тести оцінюють сумарну активність токсинпродукуючої та детоксикаційної ланок, таким чином не дозволяють вибрати конкретні методи впливу на патологічний процес.

При СЕІ активуються процеси вільнорадикального окиснення [8]. Зміни показників активності окисдантної та антиоксидантної системи, зокрема, ізольованих подвійних зв'язків, дієнових коню'гатів, кетодієнових кон'югатів, малонового альдегіду, основ Шиффа та супероксиддисмутази можуть бути використані для діагностики та моніторингу ендотоксикозу, особливо на ранніх стадіях [11].

Недоліками вищезгаданих методів є недостатній рівень інформації щодо характеристик токсичних речовин, їх зв'язку з токсиннесучими фракціями. Тому рядом авторів розроблені методи визначення молекулярної маси ендотоксинів та їх класифікація, а також визначення токсиннесучих фракцій та їх міцності зв'язування з ендотоксинами [14].

Достовірним показником ендотоксикозу є біологічно активні олігопептиди – молекули середньої маси (МСМ). Встановлення їх кількості проводиться спектрофотометричними методами за Н.І. Габриелян. Проте при даному методі визначається ціла низка інших речовин, що знаходяться в тому ж спектрі поглинання, що робить його недостатньо точним для клінічних досліджень, проте простота виконання та можливість моніторингу забезпечили методу клінічне використання [25, 26, 29]. Також для визначення МСМ використовують [4]: методи ультрафільтрації через мембрани, з визначенням розміром пор; методи гель-фільтрації на різних носіях; метод рідинної хроматографії під високим тиском [24]. Результати таких методів точно характеризують ступінь СЕІ, але через складність методики не знайшли застосування в клініці.

Ступінь та динаміку перебігу ендотоксикозу відображає резерв зв'язування альбуміну, що розраховується як відношення ефективної та загальної концентрації сироваткового альбуміну, та визначається за допомогою флюоресцентних зондів за методикою Ю.А. Гризунова і Г.Е. Добрецова [9].

Комплексна оцінка загальної токсичності крові [6] включає поєднаний аналіз змін рівня молекул середньої маси в комбінації з варіаціями біологічного тесту на мишах, із блокованою моноцитарно-макрофагальною системою та лейкоцитарного індексу інтоксикації.

Прогностична система оцінки ендогенної інтоксикації Ю.Н. Белокурова і В.В. Рибачкова (1991) [11], що поєднує клінічні ознаки з вивченням токсичності плазми крові за допомогою електронного парамагнітного резонансу (ЕПР).

Дані методи є досить інформативними та мають свої переваги, зокрема дозволяють комплексно оцінити весь каскад патологічних процесів при ендотоксикозі. Проте відзначаються необхідністю додаткових умов (миші з блокованою моноцитарно-макрофагальною системою та приладів ЕПР), більшими витратами часу.

Висновок

Дані літератури свідчать, що ендотоксикоз є ключовою патогенетичною ланкою, що лежить в основі розвитку поліорганної патології сепсису. Подані тести можуть бути використані для діагностики та моніторингу синдрому ендогенної інтоксикації в практичній медицині.

Література

1. Велиев Н.А. Системная воспалительная реакция и показатели органной дисфункции печени у больных при абдоминальном сепсисе / Н.А. Велиев, В.Ф. Исмаилов // Клін. хірургія. – 2011. – № 3. – С. 38-40.
2. Гринев М.В. Проблема полиорганной недостаточности / М.В. Гринев, А.В. Голубева // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2001. – Т. 160, № 3. – С. 110-114.
3. Грувер К.П. Актуальные аспекты сепсиса / К.П. Грувер, В.Б. Белобродов, Т.Н. Кузьменко // Антибиотики и химиотерапия : ежемесечный научно-практический журнал. – 2011. – Т. 56, № 3-4. – С. 35-40.
4. Изменения связывающих свойств сывороточного альбумина у пациентов с сепсисом при проведении экстракорпоральной детоксикации / В. Предко, Р. Якубцевич, В. Спас [и др.] // Нов. хирургии. – 2009. – Т. 17, № 2. – С. 83-90.
5. Іванюта Л.І. Ендогенна інтоксикація: причини виникнення, значення для клінічного застосування (огляд) / Л.І. Іванюта, І.О. Баранецька // Здоровье женщины. – 2006. – Т. 1. – С. 252-256.
6. Капустин Б.Б. Экспресс-диагностика эндотоксикоза у больных с абдоминальным сепсисом / Б.Б. Капустин, Р.Ф. Ахметов, С.В. Старчиков // Пробл. эксперт. в мед. – 2002. – № 9. – С. 59.
7. Копытова Т.В. Механизмы эндогенной интоксикации и детоксикации организма в норме и при морфофункциональных изменениях в коже: дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Копытова // Нижний Новгород, 2007. – 337 с.
8. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации: Метод. рекомендации / [В.М. Аксенова, В.Ф. Кузнецова, Ю.Н. Маслов и др.]. – Пермь, 2005. – 35 с.

9. Мальцева Л.А. Абдоминальный сепсис: ключевые вопросы диагностики и интенсивной терапии / Л.А. Мальцева, Н.Ф. Мосенцев, Л.В. Летучая // Укр. ж. екстрем. мед. ім. Г.О. Можаєва. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 5-10.
10. Марущак М.І. Особливості патогенетичних механізмів ендогенної інтоксикації та гуморального імунітету при експериментальному гострому ураженні легень / М.І. Марущак // Вісн. наук. досліджень. – 2011. – Т. 3. – С. 108-112.
11. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: Метод. рекомендації / М.А. Андрейчин, М.Д. Бех, В.В. Дем'яненко [та ін.]. – Київ, МОЗУ. – 1998. – С. 1-31.
12. Морфофизиологический анализ плазмы крови при эндогенной интоксикации / Л.М. Обухова, М.В. Ведунова, К.Н. Конторщикова, Н.А. Добротина // Вестн. Нижегород. ун-та. им. Н.И. Лобачевского. – 2007. – Т. 6. – С. 104-107.
13. Низовцев Н.В. Целенаправленная непрерывная вено-венозная гемофильтрация при системном воспалительном ответе и остром повреждении почек / Н.В. Низовцев // Вестн. анестезиол. и реаниматол.. – 2012. – Т. 9, № 1. – С. 40-47.
14. Новак В.Л. Синдром ендогенної інтоксикації, сепсис і поліорганна недостатність, патофізіологічні та клінічні аспекти проблеми / В.Л. Новак, О.М. Оборін // Ж. акад. мед. наук України. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 263-275.
15. Пафомов Г.А. Экспрес-метод визначення токсичних властивостей крові та лімфи за допомогою параметрії при екзо- і ендотоксикозу / Г.А. Пафомов, Ф.А. Бурдига, М.Н. Ширінова // Радіац. мед. – 1980. – № 1. – С. 42-44.
16. Параметри ендогенної інтоксикації при перитоніті / О.Б. Матвійчук, І.І. Матішинець, А.П. Мельнь [та ін.] // Укр. ж. хірургії. – 2010. – № 2. – С. 143-145.
17. Роль лейкоцитарного індекса інтоксикацій в оцінці тяжкості ендотоксикоза при сепсисі / А.В. Владыка, Н.П. Юзвук, О.В. Борозенко [и др.] // Клин. хирургия. – 1987. – № 1. – С. 65.
18. Римаренко Н.В. Рівень ендотоксину кишкового походження в сироватці крові при бактеріальних ангінах, скарлатині і гнійних менінгітах у дітей / Н.В. Римаренко // Здоров'я ребенка. – 2011. – Т. 1 (28). – С. 90-93.
19. Чемич М.Д. Інтегративні показники ендогенної інтоксикації організму та гематологічні зміни при шигельозі / М.Д. Чемич, М.А. Андрейчин, В.В. Захлебаєва // Інф. хвороби. – 2009. – Т. 2. – С. 42-47.
20. Чемич М.Д. Інтегративні показники ендогенної інтоксикації та периферичної крові у здорових осіб / М.Д. Чемич, В.В. Захлебаєва // Вісн. Сум. держ. ун-ту. Серія Медицина. – 2009. – Т. 1. – С. 198-207.
21. Baue A.E. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? / A.E. Baue, R. Durham, E. Faist // Shock. – 1998. – Vol. 10, № 2. – P. 79-89.
22. Baue A.E. Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and systemic inflammatory response syndrome. Why no magic bullets? / A.E. Baue // Arch. surg. – 1997. – Vol. 132, № 7. – P. 703-707.
23. Balk R.A. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock / R.A. Balk // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 16, № 2. – P. 337-352.
24. Hurley J.C. Endotoxemia: Methods of detection and clinical correlates / J.C. Hurley // Clin. Microbiol. Rev. – 1995. – Vol. 8, № 2. – P. 268-292.
25. Livingston D.H. Multiple organ failure: a common problem septic patients in multiple organ failure can oxidize infused glucose, but non-oxidative disposal (storage) is impaired / D.H. Livingston, E.A. Deitch // Clin. Sci. – 1995. – Vol. 89, № 6. – P. 601-609.
26. Marshall J.C. Biomarkers of sepsis / J.C. Marshall, K. Reinhart // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 37. – P. 2290-2298.
27. Nathan I.S. The association of endothelial all signaling, severity of illness, and organ dysfunction in sepsis / I.S. Nathan, P. Schuetz, O. Klichicoyano // Critical Care. – 2010. – Vol. 14, № 182. – P. 3-15.
28. Obata T. Early detection of the dumulus amebocyte lysate reaction evoked by endotoxins / T. Obata, M. Nomura, V. Kase [et al.] // Anal. Biochem. – 2008. – Vol. 233. – P. 281-286.
29. Peirrakos C. Sepsis biomarkers: a review / C. Peirrakos, J.L. Vincent // Crit. Care. – 2010. – Vol. 14. – P. R15.
30. Smithson A. Is eosinopenia a reliable marker of sepsis? / A. Smithson, R. Perello, J.M. Nicolas // Crit. Care. – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. 409.
31. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, A. Rhodes [et al.] // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 580-637.

ПРОБЛЕМЫ МОНИТОРИНГА ЭНДОТОКСИКОЗА СЕПТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.А. Максимчук, В.М. Коновчук

Резюме. Обзор литературы посвящен современным представлениям о эндогенной интоксикации. Освещены основные звенья ее патогенеза. Сосредоточено внимание на методах диагностики и особенностях их применения при сепсисе.

Ключевые слова: эндотоксикоз, диагностика, сепсис.

PROBLEMS OF MONITORING ENDOTOXICOSIS OF SEPTIC ORIGIN (REFERENCE REVIEW)

N.O. Maksymchuk, V.M. Konovchuk

Abstract. This review of the literature is devoted to contemporary perceptions of endogenous intoxication, and is focused on the methods of diagnosis. The main elements of pathogenesis and peculiarities of their application of sepsis are also highlighted.

Key words: endotoxycosis, diagnostic methods, sepsis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ф.В. Гринчук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 205-208

Надійшла до редакції 18.07.2014 року

УДК 616.34-092.9-089.843

*С.С. Паляниця, Л.А. Панченко, О.В. Буслович, Т.І. Давидова, М.Ф. Соколов***ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КИШЕЧНИКУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Координаційний центр трансплантації органів, тканин та клітин, м. Київ

Резюме. Трансплантація кишечника є досить новим і найефективнішим способом лікування синдрому короткої кишки (СКК). Поліпшення ранньої виживаності трансплантата, внаслідок зниження темпів гострого відторгнення після трансплантації, при мінімалізації токсичності досягаються за рахунок значного прогресу в імуносупресії. Останнім часом все більш широко застосування отримують мультівісцеральні трансплантації.

У статті висвітлені механізми порушень, які виникають при трансплантації кишечника, можливі шляхи усунення побічних реакцій з метою довготривалого виживання трансплантата.

Ключові слова: кишечник, донор, трансплантат, мультівісцеральні трансплантації.

Кишкова недостатність, або синдром короткої кишки (СКК), – це нездатність забезпечувати адекватний харчовий та водно-електролітний баланс без допоміжної терапії. Цей стан виникає в результаті втрати частини функціонуючого кишечника, внаслідок чого рівень всмоктування поживних речовин, води та електролітів стає недостатнім. Причини, за котрих треба проводити резекцію кишки та призводять до кишкової недостатності дорослих, наступні: післяопераційні, опромінювання/рак, брижові захворювання судин, хвороба Крона тощо. У дітей, – це природжені захворювання розвитку ентероцитів та низка порушень моторики [3, 12, 18].

Кишкова недостатність виникає за втрати більше 50 % кишки. Без сумніву, за втрати більше 70 % кишки, або якщо залишилося менше 100 см тонкої кишки та залежить не тільки від довжини кишечника, а, насамперед, від його функціональної здатності. Тяжкий ступінь СКК пов'язаний зі значним порушенням обміну речовин, масивною діареєю зі втратою великого об'єму рідини і електролітів, втратою маси тіла більше 10 кг, розвитком остеопорозу, ендокринної недостатності, набрякового синдрому, тяжкої анемії, хронічної полівітамінної недостатності, що виявляється наростаючою слабкістю, парестезіями, сонливістю, дерматитами. Даній групі пацієнтів, як правило, потрібне додаткове ентеральне харчування, тривале парентеральне уведення рідини, електролітів, сумішей амінокислот, жирових емульсій [11].

Облік пацієнтів, які потребують парентерального харчування на дому, показує, що такі складають близько 1-2 випадків на 100 000 осіб на рік [18]. Для багатьох з них тільки трансплантація кишечника, як самостійна, так і в поєднанні з трансплантацією печінки або інших органів, може надати шанс на життя [8, 16]. За оцінками експертів, у Швейцарії та Фінляндії щорічно пересадки кишечника потребують 0,5-1,5 особи на 1 000 000 населення [12].

Спроба трансплантувати кишечник була ще на початку минулого сторіччя. У 1902 р. французький дослідник А. Каррель зробив невдалу спробу пересадити кишкову петлю тварини та відно-

вити кровопостачання. У 40-х роках минулого століття В. Деміхов пересадив тонку кишку від однієї собаки іншій, але тварини загинули через декілька годин. Причини цьому стали зрозумілі після досліджень Ліллекей та Лонгербіма, які показали, що в результаті трансплантації кишечника виникає розлад його кровопостачання, спостерігаються незворотні зміни в стінках органа, які призводять до виникнення «ендотоксичного шоку», виявляються значні зміни структури трансплантата у вигляді патологічної перебудови усіх стінок кишечника та, як наслідок, його відторгнення [10].

У літературі наведені спостереження перебігу післяопераційного періоду після трансплантації кишечника, яка проведена наприкінці 60-х років минулого століття Келлі, Ліллекей, Олів'є, Престон. Технічно всі операції були успішні, але максимальний термін життя пацієнтів був не більшим двох місяців. У хворих пересаджений кишечник спочатку інтенсивно працював, а потім відмирав. Причиною цього були не тільки імунологічні механізми відторгнення, а й інші маловивчені механізми функціонування трансплантованого кишечника [13].

Про це свідчать дослідження з автотрансплантацією кишечника, коли орган видаляли, потім трансплантували його ж донору, таким чином уникаючи впливу тканинної несумісності, але орган відторгався. При трансплантації кишечника виникає більш складна імунологічна ситуація ніж при пересадці інших органів, оскільки приблизно 80 % імунних клітин знаходяться в кишечнику, що робить цей орган химерним і імунотипним. Трансплантація кишечника супроводжується вираженою несумісністю тканинно-клітинних антигенів, високою концентрацією лейкоцитів, вираженою колонізацією мікроорганізмами і пониженою колонізаційною резистентністю кишкової стінки. Відомо, що тканинна несумісність призводить до відторгнення трансплантата [1, 9], але при пересадці тонкої кишки біологічний конфлікт проявляється двоєю, залежно від наявності вторинних імунних органів, у даному випадку лімфатичних вузлів на трансплантаті [6].

Лімфовузли широко розповсюджені в організмі, вони наявні і на стінці кишечника, у місцях сполучення декількох лімфатичних судин. По них надходять лімфоцити з периферії. У відповідь на проникання в орган антигену, утворюються вторинні фолікули, круглі скупчення лімфоїдних клітин. Лімфоїдна тканини, яка асоційована з кишечником (GALT – GUT-associated lymphoid), складається з ізольованих солітарних фолікулів (Пейєра бляшок), лімфоїдної тканини червоподібного відростка та лімфатичних вузлів у підслизовому шарі, продукує велику кількість специфічних тканинних антигенів і впливає на результат трансплантації. Якщо пересаджений малий сегмент і не містить лімфатичних вузлів, упродовж 10-15 діб після операції розвивається, зазвичай, реакція, яка призводить до повного відторгнення трансплантата. У разі ж пересадки досить довгого сегмента кишечника разом із лімфатичними вузлами, виникає прискорена реакція трансплантата проти хазяїна, у результаті якої реципієнт помирає через 5-9 діб після операції [17]. При персадці кишечника інколи спостерігається урівноваження двох процесів – реакції реципієнта проти трансплантата і реакції трансплантата проти реципієнта і, без усяких додаткових втручань з боку дослідників, спостерігається виживання трансплантата.

В індукції толерантності імунна система слизової оболонки кишечника виконує дві протилежні функції: з одного боку, вона забезпечує толерантність до антигенів, з другого – підтримує імунітет до чужорідних антигенів, включаючи два можливі механізми. Перший із них пов'язаний з продукуванням секреторних імуноглобулінів А і М на слизовій оболонці. Другий механізм – супресивний, задіюється для пригнічення гіперчутливих реакцій та забезпечує стан периферичної толерантності. При цьому зрілі лімфоцити локальної та периферичної лімфоїдної тканини втрачають здатність відповідати імунною відповіддю на специфічний антиген. Показано, що баланс між толерантністю (супресією) і сенсibiliзацією залежить від багатьох факторів, серед яких генетичні, імунологічні (зрілість імунної системи, імунологічний статус, наявність Т-регуляторних клітин із фенотипом CD4⁺, CD25⁺), які здатні продукувати регуляторні імуносупресивні цитокіни. Оскільки толеризовані Т-клітини декретують, у відповідь на уведення специфічного антигену, супресивні цитокіни, їх виділення в локальному мікрооточенні можуть призвести до супресії імунної відповіді не тільки на чужі, але й схожі антигени [4].

На відміну від аналогічно пересаджених органів (нирка, серце, печінка), трансплантат кишечника не поновлює своєї функції навіть після відновлення кровообігу. Функціональні зміни пересадженого кишечника можуть стати причиною смерті реципієнта. Суть цих змін полягає в тому, що змінюється ритм кишкової моторики, підвищується тонус м'язів, що прискорює прохоч-

дження їжі через кишечник і перешкоджає процесам травлення та всмоктування. Товста кишка при цьому прискорено виводить погано перетравлену їжу [7, 14].

На початку третього тисячоліття прослідковується зростання кількості використання мультивісцеральних трансплантацій (композитний трансплантат, який включає панкреатодуоденальний комплекс і тонку кишку). При цих трансплантаціях пересаджують і формують новий шлунково-кишковий тракт. Також у комплекс пересаджуваних органів можуть бути включені печінка, нирки, товста кишка донора, залежно від клінічної ситуації.

Видалення рідних органів сприяє ранньому перетворенню артеріальної крові у венозну, яка досягається за рахунок масивного стиснення целякції і верхньої брижової артерій. Цьому сприяє поділ стравоходу та проксимальної частини шлунка або підходу між нижньою поверхнею хвоста підшлункової залози і лівої ниркової вени.

Незважаючи на те, що донори для мультивісцеральних трансплантацій виключно трупні, однорічна виживаність пацієнтів після цих трансплантацій краща, ніж за інших форм трансплантацій кишечника. Станом на середину 2005 року ізольовані кишкові трансплантації були виконані в 44 % випадків, трансплантації кишечника в поєднанні з печінковими – у 38 % і мультивісцеральні пересадки – у 18 % [18]. Діапазон одно- та п'ятирічної виживаності трансплантата кишечника становили від 65 % до 80 % та від 40 % до 50 % відповідно та залежить від віку реципієнта. При цьому виявлено в дорослих показники кращі [16].

Поява перспективних даних, які пропонують поліпшені результати щодо виживання і довгострокових наслідків, а також можливу імунологічну перевагу для мультивісцеральних трансплантацій, дозволяють обрати клінічній бригаді більше варіантів різних форм трансплантацій [5, 15].

Таким чином, пересадка кишечника, не тільки з технічної, але і з біологічної точки зору, є складним оперативним втручанням, яке пов'язане із порушенням фізіологічних процесів, особливостями будови та функціонування кишечника [2]. Завдяки новим досягненням у галузі хірургії та імунології, трансплантація кишечника стала не тільки можливим, а й ефективним методом лікування синдрому короткої кишки.

Література

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Дранник Г.Н. – Одесса: АстроПринт, 1999. – 552 с.
2. Опыт экспериментальной трансплантации тонкой кишки от живого донора / И.М. Тодоров, Л.С. Белянский, А.В. Резников [и др.] // Трансплантология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 183-185.
3. DiBaise J.K. Short bowel syndrome and small bowel transplantation / J.K. DiBaise // Curr Opin Gastroenterol. – 2014. – № 30 (2). – P. 128-33.
4. Jacewicz M. Neurologic complications of pancreas and small bowel transplantation / M. Jacewicz, C.R. Marino // Hand. Clin. Neurol. – 2014. – № 121. – P. 1277-93.
5. Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the Japanese intestinal

- transplant registry / T. Ueno, M. Wada, K. Hoshino [et al.] // *Pediatr Surg Int.* – 2013. – № 29 (10). – P. 1065-1070.
6. International grading scheme for acute cellular rejection in small-bowel transplantation: single-center experience / P. Ruiz, H. Takahashi, V. Delacruz [et al.] // *Transplant Proc.* – 2010. – № 42 (1). – P. 47-53.
 7. Intestinal transplantation: Laboratory experience and report of a clinical case / F. Alican, J. Hardi, M. Cayirli [et al.] // *Am. J. Surgery.* – 1971. – № 2. – P. 150-158.
 8. Isolated small bowel transplantation outcomes and the impact of immunosuppressants: Experience of a single transplant center / I.A. Hilmi, R.M. Planinsic, R. Nicolau-Raducu [et al.] // *World J Transplant.* – 2013 December. – № 24. – P. 127-133.
 9. Kaneku H. Donor-specific human leukocyte antigen antibodies in intestinal transplantation / H. Kaneku // *Curr. Opin. Organ Transplant.* – 2014. – № 19 (3) – P. 261-266.
 10. Lillehei R.C. Small bowel transplantation / R.C. Lillehei // *Transplantation Gastrointestinal Organs.* – 1966. – № 51 (5). – P. 936-948.
 11. Mercer D.F. Nutrition and Small Bowel Transplantation / D.F. Mercer, A.K. Iverson, K.A. Culwell // *Nutr. Clin. Pract.* – 2014. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948792>
 12. Minneci P. Intestinal transplantation: An overview / P. Minneci // *Pathophysiology.* – 2014. – № 21 (1). – P. 119-122.
 13. Olivier C.L. Interruption of lymphatic vessels and its consequences in total homotransplantations of the small intestine and right side of the colon in man / C.L. Olivier, R. Rettori // *Lymphology.* – 1972. – № 5. – P. 24.
 14. Orthotopic intestinal allografting after massive intestinal resection / J.G. Fortner, M.N. Shiu, A. Kunlin [et al.] // *Bull. Soc. Intern. Chir.* – 1972. – № 4 (31). – P. 264-271.
 15. Schwartz M.Z. Novel therapies for the management of short bowel syndrome in children / M.Z. Schwartz // *Pediatr Surg Int.* – 2013. – № 29(10). – P. 967-74.
 16. Stool calprotectin monitoring after small intestine transplantation / D.F. Mercer, L. Vargas, Y. Sun [et al.] // *Transplantation.* – 2011. – № 91(10). – P. 1166-1171.
 17. Sudan D. Small bowel transplantation current status and new developments in allograft monitoring / D. Sudan // *Current Opinion in A. Organ Transplantation.* – 2005. – № 10. – P. 124-127.
 18. Yildiz B.D. Where are we at with short bowel syndrome and small bowel transplant? / B.D. Yildiz // *World J Transplant.* – 2012. – № 2(6). – P. 95-103.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КИШЕЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.С. Паляниця, Л.А. Панченко, Е.В. Буслович, Т.И. Давыдова, Н.Ф. Соколов

Резюме. Трансплантация кишечника является довольно новым и наиболее эффективным способом лечения синдрома короткой кишки (СКК). Улучшение ранней выживаемости трансплантата вследствие снижения темпов острого отторжения после трансплантации при минимализации токсичности достигаются за счёт значительного прогресса в иммуносупрессии. Последнее время всё более широкое применение получают мультивисцеральные трансплантации.

В статье освещены механизмы нарушений, которые возникают при трансплантации кишечника, возможные пути устранения побочных реакций с целью длительного выживания трансплантата.

Ключевые слова: кишечник, донор, трансплантат, мультивисцеральные трансплантации.

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF INTESTINAL TRANSPLANTATION (REFERENCE REVIEW)

S.S. Paliyantsia, L.A. Panchenko, E.V. Buslovyh, T.I. Davydova, N.F. Sokolov

Abstract. Transplantation of the intestine is quite new and most effective treatment for short bowel syndrome (SBS). Improving early graft survival due to the reduction in the rate of acute rejection after transplantation while minimizing toxicity, achieved at the expense of significant progress in immunosuppression. Recently, the multi-visceral transplantation has been applied more and more widely.

The article highlights the mechanisms of disorders that occur in bowel transplantation, possible ways to manage side effects with a view to long-term graft survival.

Key words: intestines, donor, transplant, multi-visceral transplantation.

Coordination Center of organs, tissues and cells transplantation (Kyiv)

Рецензент – проф. В.П. Польовий

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 209-211

Надійшла до редакції 18.07.2014 року

УДК 611.126-018:611.132.142

*О.Г. Попадинець, О.В. Саган, Н.М. Дубина***КЛАПАНИ СЕРЦЯ ЛЮДИНИ: РОЗВИТОК, МАКРО- ТА МІКРОСКОПІЧНА
БУДОВА, ОСОБЛИВОСТІ КРОВОПОСТАЧАННЯ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Серце має два близьких за будовою вхідних (передсердно-шлуночковий, атріовентрикулярний) і два вихідних (шлуночково-судинних) клапанних апарати. Передсердно-шлуночкові складають мітральний (двостулковий) та тристулковий клапани. До шлуночково-судинних відносять клапан аорти та клапан легеневого стовбура. Клапанним апаратом вважають комплексну систему, до якої відносять: волокнисте кільце, стулки/заслінки, сухожилкові струни та соскоподібні м'язи. Два останніх компоненти наявні в передсердно-шлуночкових клапанних апаратах та відсутні у шлуночково-судинних. Складовими клапанних апаратів аорти та легеневого стовбура є волокнисті кільця, стінка аорти/легеневого стовбура, півмісяцеві заслінки. Закладка клапанних апаратів серця починається на ранніх етапах зародкового розвитку і завершується до початку пло-

вого періоду пренатального онтогенезу. Від комплексної взаємодії всіх складових клапанного апарату серця залежить нормальне функціонування серця як органа та організму в цілому. У фундаментальних дослідженнях залишається достатньо дискусійних питань щодо розвитку, будови з особливостями кровопостачання, а також вікових змін. Використання в медицині сьогодення новітніх діагностичної та лікувальної апаратури, можливість використання сучасних методів досліджень вимагають від науковців оновлення вже відомих даних про клапанний апарат серця, що може стати теоретичним та практичним підґрунтям для розуміння патогенезу та підвищення якості лікування серцевих захворювань.

Ключові слова: кардіогенез, клапанний апарат серця, морфологія клапана, кровопостачання.

Вивченням процесу кардіогенезу в нормі науковці займаються протягом багатьох десятиріч, але розвиток та будова серця в пренатальному та постнатальному онтогенезі людини й надалі викликає інтерес у дослідників, тому що це є вагомим підґрунтям для можливості зменшення смертності та інвалідизації людей, пов'язані із захворюваннями серця [9].

Питанню пренатального кардіогенезу присвячено багато наукових робіт [1, 17, 18, 19, 20, 22]. Особлива увага приділяється розвитку клапанного апарату серця. У багатьох роботах, в яких описується пренатальний кардіогенез, автори мають спільну думку щодо джерел розвитку клапанів серця [4, 7, 25, 32], де вони вказують, що джерелом розвитку серцевих клапанів є ендокардіальні подушки, які є потовщеннями окремих ділянок передсердно-шлуночкового каналу та конотрункусу серця на стадії петлеутворення, та які дають початок атріовентрикулярним клапанам і шлуночково-судинним клапанам відповідно. Кількість ендокардіальних подушок та функціональне значення кожної з них залишається дискусійним питанням [5, 13]. На цьому етапі вони відіграють роль провізорних клапанів. На початковому етапі їх утворення вони заповнені кардіогелем, який пізніше, внаслідок епітеліально-мезенхімних перетворень [26, 27], замінюється на мезенхімні клітини. Дослідники визначили в складі ендокардіальних подушок атріовентрикулярного каналу, в яких відбувається епітеліально-мезенхімна трансформація, три зони з різною питомою кількістю мезенхімних клітин: субендокардіальну, проміжну та зону прилягання до міокарда атріовентрикулярного каналу. Зони відрізняються між собою формою та кількістю клітин, що їх складають [5, 23].

Далі спостерігається процес розшарування міокарда атріовентрикулярного каналу серця, з відокремленням делямінаційної пластинки, на поверхні якої зберігаються ендокардіальні подушки. Подальший розвиток клапанного апарату серця супроводжується накопиченням мезенхіми ендокардіальних подушок та збільшенням їхнього обсягу. Із верхньої частини делямінаційної пластинки будуть формуватися волокнисті кільця та первинні стулки передсердно-шлуночкових клапанів серця. Нижня частина делямінаційної пластинки бере участь у формуванні первинних сухожилкових струн верхівки соскоподібного м'яза шлуночка та інших структур клапанного апарату передсердно-шлуночкових клапанів. Формування сухожилкових струн та соскоподібних м'язів відбувається разом із відокремленням ступок клапанів. Це свідчить про те, що всі складові клапанного апарату з самого початку утворюють єдине ціле [16].

Деякі закордонні науковці [28] наголошують на тому, що до складу ембріональних джерел серцевих клапанів входять ендотеліальні клітини, клітини міокарда та нервового гребеня. Науковці звертають увагу на те, що клітини мезенхіми також мігрують із нервового гребеня, заселяючи, в першу чергу, ендокардіальні подушки конотрункусу, але також можуть «поселитися» і в ендокардіальних подушках передсердно-шлуночкового каналу, але в меншій мірі. І саме це явище є однією із головних відмінностей у розвитку передсердно-шлуночкових та шлуночково-судинних серцевих клапанів. Не залишаються в стороні й клітини міокарда, що окуповують ендокардіальні подушки, забезпечуючи процес, відомий як «міокардіалізація» [28, 30]. Участь міокарда в утворенні клапанного апарату у своїх досліджен-

нях обґрунтували також вітчизняні науковці [4, 8], вказуючи на те, що міокард шлуночків бере участь у формуванні тензійного апарату.

Результати досліджень науковців [12, 23], які вивчали розвиток клапанів аорти та легеневого стовбура, свідчать про те, що ці клапани починають розвиватися одразу ж після розподілу конотрункусу. Клапани починають свій розвиток із накопичення мезенхіми та розростання ендокардіальних подушок, слідом за цим здійснюється епітеліально-мезенхімне перетворення. Таким чином, в отворах великих судин серця формуються мезенхімні клапани, основа яких значно більша та кріпиться до стінки судини, а вільна – тонша. Ендотелій судин переходить на заслінки майбутніх півмісяцевих клапанів. У подальшому в них відбувається диференціація клітин, синтез колагенових волокон і формують процеси. Клапани швидко набувають форму кишені, у своїй основі вони ще зберігають потовщення, а по краю поступово витоншуються.

Зарубіжні автори [28], вивчаючи розвиток клапанів, дійшли висновку, що для набуття форми, розмірів та будови має здійснитися процес ремоделювання, а саме контрольовані процеси проліферації та апоптозу клітин, а також гістогенезу.

Серце має два близьких за будовою вхідних клапанних апарати (передсердно-шлуночковий, атріовентрикулярний) і два вихідних (шлуночково-судинних) клапанних апарати. Передсердно-шлуночкові складають мітральний (двуствулковий) та триствулковий клапани. До шлуночково-судинних відносять аортальний та легеневий клапани серця [3, 13, 29].

Клапанним апаратом вважають комплексну систему, до якої відносять: волокнисте кільце, стулки/заслінки, сухожилкові струни та соскоподібні м'язи [25, 28]. Два останніх компоненти наявні в передсердно-шлуночкових клапанних апаратах та відсутні у шлуночково-судинних клапанах. Складовими клапанних апаратів аорти та легеневого стовбура є волокнисті кільця, стінка аорти/легеневого стовбура, півмісяцеві заслінки [12].

Дані багатьох авторів [13] свідчать про те, що дві стулки в мітральному клапані та три стулки в триствулковому клапані значною мірою є умовним. Таким чином, кількість стулок у складі передсердно-шлуночкових клапанів може бути різною.

При макроскопічному дослідженні поверхні передсердно-шлуночкових клапанів відрізняються, зокрема передсердна поверхня є рівною, а шлуночкова відмічається своєю рельєфністю, що зумовлене прикріпленням сухожилкових струн до стулок [29]. Поверхням заслінок шлуночково-судинних клапанів характерна ребристість з боку судини, яка утворюється внаслідок масивних пучків колагенових волокон у їх складі [12].

На підставі даних світлової мікроскопії клапанів серця людини в різних вікових групах за будовою виділяють два типи клапанів серця: кла-

пани фіброзного та фіброзно-еластичного типу [13, 21].

Сухожилкові струни поділяються на дві групи: першу складають ті сухожилкові струни, що кріпляться до стулок передсердно-шлуночкових клапанів, до другої відносяться ті, які не мають зв'язку зі стулками [10]. У струнах, що прямують до стулок, науковці відзначили неодноразовий дихотомічний поділ, внаслідок чого є можливість говорити про сухожилкові струни декількох порядків. Залежно від місця прикріплення сухожилкових струн до стулок передсердно-шлуночкових клапанів виділяють: основні (сухожилкові струни, що кріпляться до основи стулки); комісуральні (сухожилкові струни, що кріпляться до комісур); сухожилкові струни, що кріпляться до шорсткої частини шлуночкової поверхні стулок; крайові (сухожилкові струни кріпляться до вільного краю стулки) [2, 10].

На основі даних наукової літератури, можна звернути увагу на те, що передсердно-шлуночкові клапани дуже схожі між собою за своєю мікроскопічною будовою. Шлуночково-судинні клапани також проявляють подібність між собою [6, 13].

Стулки/заслінки клапанів серця відрізняються у віковому аспекті. У дорослих людей стулкам та заслінкам клапанів серця характерне поширене розташування різновидів волокнистої сполучної тканини. У складі передсердно-шлуночкових клапанів виділяють в напрямку від передсердної до шлуночкової поверхні – спонгіозний, фіброзний та шлуночковий шари. У складі заслінок шлуночково-судинних клапанів у напрямку від судинної поверхні до шлуночкової шари упорядковані наступним чином: фіброзний, спонгіозний та шлуночковий [6].

Вивчаючи гістологічну будову сухожилкових струн, науковці поділили їх на два типи: фіброзні та фіброзно-м'язові [10]. Сухожилкові струни фіброзного типу утворені щільною оформленою сполучною тканиною та вкриті ендокардом [2]. У струнах фіброзно-м'язового типу трапляються провідні кардіоміоцити [10, 14].

Фундаментальними дослідженнями з питання кровопостачання передсердно-шлуночкових клапанів, клапанів аорти та легеневого стовбура є наукові роботи Соколова В. В., результати цих досліджень зібрані та опубліковані в монографії [13, 21]. У своїх дослідженнях він використовував комплексні методи, які дали змогу стверджувати про наявність серцевої поперечно-посмугової м'язової тканини, кровеносних судин, а також пучків нервових волокон і вільних нервових закінчень. Поперечно-посмуговані серцеві м'язові волокна проникають у стулку клапанів на різну відстань залежно від вікової групи. У супроводі поперечно-посмугової м'язової тканини проникають у стулку і кровеносні судини. Встановлено, що краще кровопостачання мають стулки передсердно-шлуночкових клапанів порівняно з заслінками клапанів аорти та легеневого

стовбура, в яких кровonosні судини виявлені лише поблизу основи заслінки. Стулки мітрального клапана серця мають краще кровопостачання, їх кровonosні судини проникають у стулки на незначно більшу відстань їх довжини, ніж у тристулковому клапані. Такі дані дають можливість дійти висновку, що з віком у нормі ступінь проникнення кровonosних судин у стулки передсердно-шлуночкових клапанів значно зменшується. Збільшення кількості кровonosних судин у стулках клапанів надає можливість дослідникам стверджувати, що в нормі в стулках клапанів їх кількість є незначною.

За даними [24], що отримані із використанням імуногістохімічного методу, протягом онтогенезу змінюється ангіоархітектоніка кровonosного руслу стулок клапанів, але джерело кровопостачання не змінюється. Джерелом кровопостачання стулок передсердно-шлуночкових клапанів є судини, які починаються від стінок серця, волокнистих кілець та розгалужуються в них. Протягом онтогенезу товщина стулок відносно зменшується і кількість кровonosних судин, що розташовані ближче до краю стулки, також зменшується за рахунок облітерації просвіту термінальних капілярів. У зв'язку з цим об'єм судинного ендотелію в основі стулок завжди є більшим, ніж у вільному краї стулок. Що стосується клапанів аорти та легеневого стовбура, то вони містять ендотелій судин, кількість якого залежить від ділянки заслінки. Найбільша кількість ендотелію судин спостерігалась у ділянках заслінок клапанів, що прикріплювалися до стінки аорти і легеневого стовбура. У міру переміщення до вільного краю заслінки судинного ендотелію ставало менше і з'являлися зони без судин [24].

Проведений аналіз літератури щодо розвитку, будови та особливостей кровопостачання серцевих клапанів показав, що дана тема вивчена досить глибоко, водночас, існують і деякі розбіжності в оцінці отриманих результатів різними дослідниками. Отримані дані можуть бути надійною морфологічною базою для морфологічного вивчення різноманітних патологічних процесів, що розвиваються в клапанах серця, з подальшою розробкою адекватних методів профілактики та лікування. Але медицина сьогодення потребує нових досліджень, оновлення відомих даних у відповідності з можливостями новітніх технологій і методів. Докладання зусиль морфологів, клініцистів та біотехнологів-інженерів підвищать якість лікування серцево-судинних захворювань, що сприятиме зниженню смертності серед населення всього світу.

Література

1. Абдул-Огли Л.В. Регіональні особливості розвитку і будови стінки серця в онтогенезі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 "нормальна анатомія" / Абдул-Огли Лариса Володимирівна. – Харків, 2005. – 20 с.
2. Айвазян К.А. Будова сухожилкових струн передсердно-шлуночкових клапанів звичайно сформованих сердець дітей і при тетроді Фалло / К.А. Айвазян, В.А. Васильєва, Г.С. Кірьякулов // Гал. лікар. вісник. – 2010. – Т. 7, № 2, ч. 2. – С. 8-10.
3. Галеєва Э. Н. Топографическая анатомия камер и перегородок сердца человека в раннем плодном периоде онтогенеза: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.02 / Галеєва Эльвира Науфтановна. – Оренбург, 2008. – 149 с.
4. Зозуля О.С. Закономірності розвитку та будови передсердно-шлуночкових клапанів серця в пре- і постнатальному онтогенезі: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.01 / Зозуля Олена Сергіївна. – Дніпропетровськ, 2007. – 146 с.
5. Зозуля О.С. Особливості розвитку стулок передсердно-шлуночкових клапанів / О.С. Зозуля // Морфологія. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 54-58.
6. Искусственные клапаны сердца / [П.И. Орловский, В.В. Гриценко, А.Д. Юхнев и др.]; под ред. академика РАМН Ю.Л. Шевченко. – СПб.: ЗАО "ОЛМА Медиа Групп", 2007. – 448 с.
7. Карповские чтения: материалы III Всеукраинской научн. морфолог. конф., 11-14 апреля, 2006 г., Днепропетровск / Под ред. проф. И.В. Твердохлеба. – Днепропетровск: Пороги, 2006. – 86 с.
8. Клинико-морфологические параллели в развитии сердца в пренатальном онтогенезе / В.А. Козлов, В.Ф. Шаторная, Л.В. Абдул-Оглы [и др.] // Тавр. мед.-биол. вестник. – 2006. – Т. 9, № 3, ч. III. – С. 87-89.
9. Кнышов Г.В. Кардиохирургия в Украине: прошлое, настоящее, будущее / Г.В. Кнышов // Серце і судини. – 2003. – № 1. – С. 8-14.
10. Козлов В.О. Сухожилкові струни серця: навчально-методичний посібник / В.О. Козлов, В.Г. Дзяк. – Дніпропетровськ: Ліра, 2006. – 128 с.
11. Козлов В.О. Формування клапанного апарату серця в ембріогенезі / В.О. Козлов, В.Ф. Шаторна // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 21-24.
12. Козловська Г.О. Морфофункціональні особливості будови та розвитку клапанів аорти та легеневого стовбура в онтогенезі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 "нормальна анатомія" / Козловська Ганна Олексіївна. – Дніпропетровськ, 2007. – 18 с.
13. Кульчицкий К.И. Клапаны сердца / Кульчицкий К.И., Соколов В.В., Марущенко Г.Н. – К.: Здоровья, 1990. – 184 с.
14. Лобко П.И. Микроскопическая анатомия мясистых трабекул, сосочковых мышц и сухожильных хорд желудочков сердца человека / П.И. Лобко, А.Р. Ромбальская // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 60-63.
15. Назарова Д.І. Формоутворення серця в філогенезі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біолог. наук: спец. 14.03.01 "нормальна анатомія" / Назарова Дар'я Іванівна. – Тернопіль, 2010. – 19 с.
16. Особенности строения клапанного аппарата сердца / В.А. Козлов, В.Ф. Шаторная, Е.С. Зозуля [и др.] // Вісн. морфол. – 2003. – № 2. – С. 163-165.
17. Островский И.М. Морфогенез сердца у зародышей человека / И.М. Островский, Г.П. Дорохович // Морфология. – 2007. – Т. 131, № 3. – С. 84.
18. Патюченко О.Ю. Морфологическая характеристика процессов раннего кардиомиогенеза в сердце зародыша человека / О.Ю. Патюченко, П.А. Хлопонин // Морфология. – 2007. – Т. 131, № 3. – С. 85.
19. Ромбальская А.Р. Формирование и строение внутрижелудочковых образований сердца человека во внутриутробном периоде развития / А.Р. Ромбальская // Морфология. – 2010. – Т. 137, Вып. 1. – С. – 21-27.
20. Савенкова О.О. Формоутворення внутрішнього рельєфу шлуночків серця людини в пренатальному онтогенезі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 "нормальна анатомія" / Савенкова Олена Олександрівна. – Харків, 2009. – 18 с.

21. Соколов В. В. Сравнительная морфология клапанов сердца / Соколов В.В. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского государственного медицинского университета, 2003. – 250 с.
22. Хлопонин П.А. Процессы кардиомиогенеза в зародышевом периоде развития человека / П.А. Хлопонин, О.Ю. Патюченко // Морфология. – 2003. – № 1. – С. 50-54.
23. Шаторна В.Ф. Формування клапанного апарату серця в ембріогенезі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біолог. наук: спец. 14.03.01 “нормальна анатомія” / Шаторна Віра Федорівна. – Тернопіль, 2003. – 21 с.
24. Яковець О.О. Ембріогенез судин клапанного апарату серця людини / О.О. Яковець, О.С. Снісар, Г.О. Козловська // Проблемы достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: труды гос. учрежд. “Крымский государственный медицинский университет”: матер. симпозиума [“Морфогенез органов и тканей под влиянием экзогенных факторов”], 7-9 окт. 2010 г. – Симферополь, 2010. – Т. 146. – Ч. VI. – С. 97.
25. Development of the atrioventricular valves: clinicomorphological correlations / M. Kanani, Antoon F. M. Moorman, Andrew C. Cook [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2005. – Vol. 79. – P. 1797-1804.
26. Ehrin J. Heart valve development: endothelial cell signaling and differentiation / J. Ehrin, A. Bischoff, J. Bischoff // Circ. Res. – 2004. – Vol. 95. – P. 459-470.
27. Harris Jan S. Development of the endocardium / J.S. Harris, B.L. Black // Pediatr. Cardiol. – 2010. – Vol. 31. – P. 391-399.
28. Lineage and morphogenetic analysis of the cardiac valves / Frederic J. de Lange, Antoon F.M. Moorman, Robert H. Anderson [et al.] // Circ. Res. – 2004. – Vol. 95. – P. 645-654.
29. Misfeld Martin. Heart valve macro- and microstructure / Martin Misfeld, Hans-Hinrich Sievers // Phil. Trans. R. Soc. B. – 2007. – Vol. 362. – P. 1421-1436.
30. Partitioning the heart: mechanisms of cardiac septation and valve development / Ch-J. Lin, Ch-Yu Lin, Ch-Hao Chen [et al.] // Development 139. – 2012. – Vol. 18. – P. 3277-3299.
31. The morphology of the right atrioventricular valve in the adult human heart / M. Skwarek, J. Hreczecha, M. Dudziak [et al.] // Folia Morphol. – 2006. – Vol. 65, № 3. – P. 200-208.
32. Von Gise A. Endocardial and epicardial epithelial to mesenchymal transitions in heart development and disease / A. von Gise, W. T. Pu // Circ. Res. – 2012. – Vol. 110. – P. 1628-1645.

КЛАПАНЫ СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА: РАЗВИТИЕ, МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ, ОСОБЕННОСТИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.Г. Попадинец, О.В. Саган, Н.М. Дубина

Резюме. В сердце есть два близких по своему строению входных (предсердно-желудочковый, атриоventрикулярный) и два выходных (желудочково-сосудистый) клапанных аппаратов. К предсердно-желудочковым относятся митральный (двухстворчатый) и трехстворчатый клапаны. К желудочково-сосудистым относятся клапан аорты и клапан легочного ствола. Клапанным аппаратом считается комплексную систему, в составе которой присутствуют: фиброзное кольцо, створки, сухожильные хорды и сосочковые мышцы. Два последних компонента характерны для предсердно-желудочковых клапанных аппаратов и они отсутствуют в желудочково-сосудистых. Составляющими клапанных аппаратов аорты и легочного ствола считают фиброзные кольца, стенку аорты/легочного ствола, полулунные створки. Закладка клапанных аппаратов сердца начинается на ранних стадиях эмбрионального развития и завершается к началу плодового периода пренатального онтогенеза. От комплексного взаимодействия всех составляющих клапанного аппарата сердца зависит нормальное функционирование сердца как органа и организма в целом. В фундаментальных исследованиях остается достаточно дискуссионных вопросов по развитию, строению с особенностями кровоснабжения, а также возрастным изменений. Использование в настоящей медицине новейших диагностической и лечебной аппаратуры, возможности использования современных методов исследований требуют от научных исследователей обновления уже известных данных об клапанном аппарате сердца, что может стать теоретическим и практическим фундаментом для понимания патогенеза и повышения качества лечения сердечных заболеваний.

Ключевые слова: кардиогенез, клапанный аппарат сердца, морфология клапана, кровоснабжение.

HUMAN HEART VALVES: DEVELOPMENT, MACRO- AND MICROSCOPICAL STRUCTURE, PECULIARITIES OF BLOOD SUPPLY (REFERENCE REVIEW)

O.H. Popadynets, O.V. Sahan, N.M. Dubyna

Abstract. The heart has two similar each to other in structure inlet (atrioventricular) and two outlet (ventricular-vascular) valvular apparatuses. The mitral (bicuspid) and tricuspid valves are atrioventricular heart valves. The aortic and pulmonary valves are ventricular-vascular heart valves. The valvular apparatus of the heart is the complex system, which includes: the fibrous ring, cusps, tendinous cords and papillary muscles. The last two components are characteristic for the atrioventricular valvular apparatuses and they are absent in the ventricular-vascular valvular apparatuses. The valvular apparatuses of aorta and pulmonary trunk have the fibrous rings, the wall of aorta/pulmonary trunk, semilunar cusps. The laying of the valvular apparatuses begins on early stages of embryonic development and finishes before the beginning of fetal period of the prenatal ontogenesis. The normal function of the heart and human body is dependent on the complex interaction of all components of the valvular apparatus of the heart. Many discussions of the development, structure with peculiari-

ties of the blood supply, the age changes remain in the fundamental investigations. The modern diagnostic and medical apparatuses, the possibilities of the modern methods of investigations require from scientists the renewal of the known facts about the valvular apparatuses of the heart. They might be useful as the theoretical and practical background which will deepen the understanding of the pathogenesis and the quality of heart diseases treatment.

Key words: cardiogenesis, valvular apparatus of the heart, morphology of the valve, blood supply.

SHEE "National Medical University" (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 212-216

Надійшла до редакції 03.10.2014 року

© О.Г. Попадинець, О.В. Саган, Н.М. Дубина, 2014

УДК 616.89-008

Т.Й. Пурденко

ПРОБЛЕМА КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ У НЕВРОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Резюме. У статті представлений аналіз джерел літератури щодо проблеми когнітивних розладів. У літньому віці найчастіше діагностують судинні та нейродегенеративні захворювання головного мозку, що призводять до когнітивних розладів різного ступеня тяжкості: від легких до виражених. Рання діагностика

церебральних захворювань, на стадії додементних когнітивних порушень, суттєво збільшує шанси на успішність лікування даної проблеми.

Ключові слова: когнітивні розлади, деменція, когнітивні функції.

Завершення ХХ і початок ХХІ століття характеризуються феноменом глобального старіння населення світу. Значне збільшення частки осіб літнього і старечого віку, особливо в промислово розвинутих країнах, стає сьогодні однією з провідних економічних, соціальних і медичних проблем [14, 21, 30]. Так, у 1995 р. населення планети віком більше 65 років складало 33,5 млн, у 2010 році – 39,4 млн, і за прогнозами, до 2030 року ця цифра перевищить 69 млн. Тому, в ХХІ столітті старіння населення буде все більше впливати на суспільство і вимагати уваги до цієї проблеми [8]. Це, у свою чергу, висуває на перші місця сучасної медицини завдання ефективної діагностики та лікування різних форм патології, що залежить від віку, а також корекції вікових «фізіологічних» змін – основи розвитку і маніфестації основних захворювань. Відомо, що з віком у переважній більшості людей спостерігається послаблення когнітивних функцій [1, 7, 30].

Проблема когнітивних розладів сьогодні привертає увагу лікарів різних спеціальностей – неврологів, психіатрів, геронтологів, нейропсихологів та ін. Тривалість життя і його якість безпосередньо залежать від збереження когнітивних функцій [1, 3, 10, 15].

Вважається, що в нормі зниження когнітивних функцій відбувається після 50 років. Зниження пам'яті, зумовлене віком, спостерігається майже в 40 % осіб після 65 років. В 1 % з них подібні порушення прогресують протягом року до ступеня деменції, а на протязі від одного до п'яти років таке прогресування відмічається в 12-42 % [14].

Літній вік сприяє розвитку порушень мнестичної функції, що пов'язано зі змінами під час старіння організму. По-перше, у процесі фізіологічного старіння в головному мозку (ГМ) відбуваються структурні, нейрофізіологічні та нейрохімічні зміни, які можуть бути причиною погіршення пам'яті, уваги та інших когнітивних розладів. По-друге, з віком зменшується нейрональна пластичність, тобто здатність нейронів ГМ змінювати свої функціональні властивості під впливом зовнішнього середовища. Це призводить до зменшення компенсаторних можливостей ГМ при різних патологічних станах. По-третє, літній вік є сильним і незалежним фактором ризику розвитку судинних і дегенеративних захворювань, що супроводжуються когнітивними порушеннями. Все вищезгадане підтверджується результатами досліджень багатьох науковців, які виявили зниження числа нейронів (на 0,1-0,2 % за рік після 50 років), їх дендритів, синапсів, рецепторів, втрату гліальних елементів, а наслідком цього є зменшення об'єму ГМ і окремих його частин, зниження рівня метаболізму і перфузії ГМ [12, 21 32].

Неоднозначний характер мають порушення пам'яті в літньому віці. Поряд із незначним віковим зниженням короточасної пам'яті рееструються значні зміни довготривалої пам'яті, що пов'язані з погіршенням обробки інформації [1, 10].

Дослідження здатності запам'ятовувати послідовність слів у віковій групі від 50 до 85 років показує, що значне зниження функції пам'яті характерно для початкового етапу старіння (від

50 до 65 років). Літні люди віком від 65 до 75 років мають кращі показники пам'яті, подібні до рівня середнього віку. Зниження пам'яті в літньому віці поєднується з рядом інших змін з боку когнітивних функцій. Це, перш за все, час реакції, втомлюваність при розумових вправах, знижується можливість концентрації уваги, швидкість обробки інформації, обсяг оперативної пам'яті. Розумова діяльність у літньому віці вимагає більше затрат сил та часу. Але нормальні вікові зміни не призводять до істотних труднощів у повсякденній діяльності. Декомпенсація в професійній та побутовій сфері внаслідок зниження розумової працездатності є ознакою органічного ураження ГМ або емоційно-афективних розладів (частіше у вигляді депресії) [7, 12].

Що ж таке когнітивні функції? Це функції, що пов'язані з інтегративною діяльністю ГМ у цілому.

У неврології та нейропсихології під когнітивними функціями слід розуміти найбільш складні функції ГМ, за допомогою яких відбувається процес раціонального пізнання світу і забезпечується ціленаправлена взаємодія з ним. До таких функцій відносяться: пам'ять (засвоєння, зберігання та відтворення інформації), гнозис (сприйняття інформації, її обробка та аналіз), мова (обмінювання інформацією за допомогою висловлювань), праксис (здатність набувати, зберігати та використовувати різноманітні рухові навички), інтелект (здатність знаходити спільне та відмінне, зіставляти та узагальнювати інформацію) [8, 12, 20, 31].

Про когнітивні порушення говорять у тих випадках, коли відмічається погіршення в одній або декількох із вищевказаних сфер порівняно з преморбідним рівнем, тобто зниження мнестико-індивідуальних здатностей відносно індивідуальної норми даного пацієнта [20].

Причини когнітивних порушень різноманітні. У людей літнього віку когнітивні розлади найчастіше є симптомом нейродегенеративних або судинних захворювань ГМ. Згідно з епідеміологічними даними, нейродегенеративні захворювання посідають лідерство в розвитку когнітивних порушень та становлять понад 70% всіх випадків деменції. До найбільш розповсюджених нейродегенеративних захворювань відносять хворобу Альцгеймера, деменцію з тільцями Леві, хворобу Паркінсона, хорею Гентінгтона [7, 12, 30, 32]. Другою за частотою причиною когнітивної недостатності є цереброваскулярні захворювання, які призводять до різних варіантів судинної деменції в 10-15 % випадків. Слід відзначити, що в 50 % випадків гострого ішемічного інсульту та практично в 100 % випадків при хронічній ішемії ГМ виникають розлади когнітивних функцій, що становлять основний об'єкт вивчення для лікарів та науковців і в деяких випадках призводять до соціально-побутової дезадаптації навіть за відсутності значних рухових порушень [2, 4, 11, 13, 15, 27].

В останні роки значний розвиток отримала концепція так званої змішаної деменції як стан, що розвивається в людей літнього віку з хворобою Альцгеймера на тлі чітких судинних факторів ризику та прогресуючої цереброваскулярної недостатності [2, 7, 31]. Передбачається, що на частку змішаної припадає близько 10-20 % всіх випадків деменції [14].

Крім нейродегенеративних та судинних захворювань ГМ, причинами когнітивних розладів можуть бути черепно-мозкова травма, нейроінфекції, демієлінізуючі захворювання, пухлини ГМ, нормотензивна гідроцефалія [4, 6, 30].

Когнітивні порушення часто мають дисметаболічну природу, пов'язану із соматичними, ендокринними захворюваннями, зовнішніми інтоксикаціями (алкоголізм; гіпоксична та гіпоглікемічна енцефалопатія; гіпоксемія при дихальній недостатності, печінкова та ниркова енцефалопатія, гіпотиреоз; дефіцит вітамінів В1, В12, фолієвої кислоти, білків; інтоксикація солями металів: алюмінію, цинку, міді; інтоксикація лікарськими препаратами: холінолітиками, барбітуратами, бензодіазепінами, нейролептиками, солями літію; гепатолентикулярна дегенерація) [10, 12, 25].

Також виділяють фактори ризику, які сприяють розвитку когнітивних розладів: ожиріння, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, цукровий діабет, чоловіча стать, вік (некорегувальний фактор), низький рівень освіти, куріння, алкоголь, проживання в самотності [14].

На даний час досягнуті успіхи в розумінні патохімічних і молекулярних основ розвитку когнітивних розладів. Доведено, що когнітивний дефіцит (розлади короточасної пам'яті, зорово-просторової орієнтації, уваги) значною мірою пов'язаний зі зниженням дофамінергічної активності в префронтальній корі, сенсорних асоціативних кіркових центрах і деяких інших відділах ГМ. Встановлено взаємозв'язок між рівнем неспання та активності і концентрацією норадреналіну в ГМ, а також участь норадренергічних нейронів голубої плями, пов'язаних із гіпокампом, у процесах консолідації пам'яті. Висловлено припущення про те, що модулююча дія норадреналіну має пряме відношення до переробки стимулів у стані збудження і більш ефективного кодування стимулів, що підлягають запам'ятовуванню [1, 14, 25].

У неврології та нейропсихології когнітивні порушення поділяють на легкі, помірні та тяжкі [8, 26, 28, 30-31].

Легкі когнітивні порушення – зниження когнітивних функцій порівняно з більш високим преморбідним рівнем індивідуума, яке формально залишається в межах середньостатистичної вікової норми або відхиляється від неї незначно. Зазвичай, легкі когнітивні розлади відбиваються в скаргах хворого, але не привертають уваги оточуючих. Не впливають на повсякденну активність, однак, як правило, суб'єктивно усвідомлюються та викликають занепокоєння і виявляються

тільки за допомогою найбільш чутливих нейропсихологічних тестів.

Помірні когнітивні порушення – зниження когнітивних функцій, яке виходить за межі вікової норми; відбивається в скаргах хворого та привертає увагу оточуючих. Дані розлади не призводять до суттєвих змін у повсякденному житті, але можуть викликати утруднення в найбільш складних видах професійної та соціальної діяльності, хоча в цілому пацієнти зберігають незалежність і самостійність. При помірній вираженості когнітивних розладів порушення виявляються не тільки за допомогою спеціальних методик, але й помітні в повсякденному спілкуванні з хворим.

Тяжкі когнітивні порушення, або деменція – зниження когнітивних функцій, яке призводить до суттєвих змін у повсякденному житті, часткової або повної втрати незалежності і самостійності.

Легкі і помірні когнітивні порушення відносяться до категорії недементних. Легкі когнітивні порушення можуть бути як проявом патологічних змін, так і фізіологічного нормального старіння [3, 8, 30-31].

Як відомо, у 6-8 % осіб старших 65 років розвивається тяжкий когнітивний дефіцит, що призводить до втрати працездатності та побутової незалежності і визначається як деменція [3, 12, 31].

На сьогодні більшу увагу привертає проміжна стадія розвитку когнітивних порушень, коли вони ще не досягають стану деменції, але виходять за межі вікової норми. Тому цей стан розглядається як продромальна фаза розвитку деменції і визначається як синдром «помірних когнітивних розладів» або «м'яких когнітивних розладів» (англ. – mild cognitive impairment, MCI) [3, 8, 14, 32]. Дані порушення виявляються в 15-25% людей літнього віку або в 3-4 рази частіше, ніж деменція [8, 17, 21, 31].

Термін «помірні когнітивні розлади» (ПКР) був включений до МКХ-10 як самостійна діагностична одиниця і може бути використаний як діагноз при наявності таких умов [12, 30]:

- зниження пам'яті, уваги або здатності до навчання;
- скарги пацієнта на підвищену втомлюваність при виконанні розумової роботи;
- порушення пам'яті та інших вищих мозкових функцій, які не викликають деменції і не пов'язані з делірієм;
- зазначені розлади мають органічну природу.

До найбільш частих варіантів ПКР відносять: амнестичний (альцгеймерівський) тип, судинний (цереброваскулярний) тип, а також вікову когнітивну дисфункцію [12, 25, 28].

Діагностика ПКР альцгеймерівського типу відповідно до критеріїв, які запропоновані В. Dubois і М. Albert (2004), потребує наявності наступних ознак: скарги на зниження пам'яті з боку самого пацієнта або його сім'ї; прогресуючий перебіг; незначне обмеження щоденної активнос-

ті; амнестичний синдром; стійкість змін пам'яті під час наступних обстежень; відсутність розгорнутого синдрому деменції, відсутність інших захворювань, здатних викликати когнітивні розлади [36].

Діагностика судинного варіанта ПКР досить тяжка, що пов'язано з його гетерогенністю і потребує оцінки анамнезу, огляду і нейровізуалізації. Тому єдиним критерієм у цьому випадку є наявність судинних факторів ризику. Виділяють два варіанти когнітивних порушень цереброваскулярного типу. Один розвивається підгостро внаслідок перенесеного інсульту, а інший – поступово (у рамках дисциркуляторної енцефалопатії). На користь даного типу розладів свідчить перевага регуляторних когнітивних порушень, які пов'язані з дисфункцією лобних часток ГМ (порушення планування, організації і контролю діяльності, зниження мовної активності), помірного вторинного послаблення пам'яті, ознаки цереброваскулярного захворювання з відповідними факторами ризику (артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, порушення серцевого ритму та ін.) [2, 4, 11, 13, 15, 19, 29].

Вікова когнітивна дисфункція, як правило, підтверджується в осіб старших 50 років тільки після виключення інших причин таких порушень. Для діагностики необхідна наявність наступних ознак: скарги на погіршення уваги та пам'яті, які свідчать про зниження цих функцій порівняно з попереднім рівнем, поступовий початок, непрогресуючий або повільнопрогресуючий перебіг, збережений загальний рівень інтелекту, відсутність впливу когнітивного дефіциту на щоденну активність, ознак захворювань, інтоксикації або побічної дії ліків, що могли б викликати когнітивну дисфункцію [10, 30].

Діагностика синдрому ПКР базується на суб'єктивних скаргах пацієнта на зниження пам'яті та розумової працездатності. Однак необхідно пам'ятати, що для об'єктивізації когнітивних порушень необхідно використовувати нейропсихологічні методи. При цьому набір нейропсихологічних методик повинен бути достатньо простим, щоб забезпечити діагностику синдрому ПКР на етапі первинного неврологічного консультування, але в той же час досить чутливим до відносно незначних за вираженістю когнітивних розладів. У клінічній практиці зазвичай застосовуються більш прості методики, що добре зарекомендували себе в скринінговій діагностиці когнітивних порушень. Це коротка шкала дослідження психічного статусу - MMSE (англ. Mini-Mental State Examination) і тест малювання годинника, проба Шульте, тест вербальних оцінок [5, 13, 19, 26-27]. Простота та незвичайно висока інформативність тесту малювання годинника роблять його одним з найбільш популярних у використанні серед експрес-тестів для діагностики когнітивних порушень [25].

Однак чутливість даних нейропсихологічних методик на етапі ПКР далеко не завжди достатня.

Тому для уточнення діагнозу нерідко буває необхідним динамічне спостереження за пацієнтом і повторні клінічно-психологічні дослідження. Наростання вираженості когнітивних порушень з часом є одним із найбільш надійних ознак патологічного характеру когнітивних розладів. Важливо відзначити, що при нормальному старінні зниження пам'яті та інших когнітивних здібностей носить практично стаціонарний характер.

Для диференційного діагнозу між фізіологічною віковою когнітивною дисфункцією і початковими ознаками патологічного погіршення вищих мозкових функцій істотне значення має аналіз характеру порушень пам'яті. Результативність мнестичних тестів знижується як при нормальному старінні, так і при нейродегенеративних захворюваннях. Так, при хворобі Альцгеймера, яка розвивається у 5-15 % літніх людей, порушення пам'яті звичайно є найпершим симптомом захворювання [7]. При нормальному старінні забудькуватість пов'язана переважно зі зниженням активності запам'ятовування і відтворення, у той час як первинні механізми пам'яті залишаються збереженими. На відміну від цього, при хворобі Альцгеймера порушується сама здатність засвоєння нової інформації. Тому зовнішня організація процесу запам'ятовування в поєднанні з підказками при відтворенні значною мірою компенсує вікову забудькуватість, але малоефективна при хворобі Альцгеймера, у тому числі на ранніх її стадіях. Ці дані лягли в основу методу диференційного діагнозу нормального і патологічного старіння, вперше запропонованого Гробером і Бушке [35]. На даний час методичний принцип, розроблений зазначеними авторами, використовується в тесті «5 слів» [38]. Крім того, пацієнтам можна провести тести на зорову пам'ять - предметне і географічне зображення (знайти серед багатьох бачені раніше зображення) і на запам'ятовування з інтерференцією (запам'ятати і зобразити геометричні фігури). При дослідженні когнітивних функцій необхідно також оцінити увагу: концентрація, стійкість і переключення уваги на підставі коректурної проби Бурдона, працездатність в умовах активного вибору корисної інформації за таблицями Шульце [17, 25].

Крім нейропсихологічних тестів, для діагностики синдрому ПКР широко використовуються клінічні шкали, які містять описи найбільш типових когнітивних, поведінкових і функціональних симптомів, характерних для ранніх стадій хвороби Альцгеймера та інших нейрогеріатричних захворювань. До числа таких шкал відносяться клінічна рейтингова шкала деменції (англ. *clinical dementia rating*) і загальна шкала порушень (англ. *global deterioration scale*). Прийнято вважати, що опис «сумнівна деменція» за клінічною рейтинговою шкалою деменції і стадія «легких» порушень за загальною шкалою порушень відповідає синдрому ПКР [3, 17, 30].

Діагноз ПКР є, по суті, синдромальним. Констатація наявності когнітивних розладів, що ви-

ходять за межі вікової норми, недостатня для розуміння природи захворювання і вироблення терапевтичної тактики. Тому пацієнти і синдромом ПКР підлягають ретельному клінічному та інструментальному обстеженню з метою виявлення можливої причини порушень: початкових ознак нейродегенеративного процесу, судинної мозкової недостатності, інших неврологічних захворювань. При цьому, про можливий початок хвороби Альцгеймера буде свідчити переважання в клінічній картині порушень пам'яті, швидко прогресуючий характер розладів, відсутність осередкової неврологічної симптоматики, атрофія гіпокампа при проведенні магнітно-резонансної томографії ГМ. На користь судинної мозкової недостатності вказує зв'язок порушень із перенесеними інсультами, наявність вогнищевої неврологічної симптоматики, а також постішемічні кісти і виражені зміни білої речовини за даними магнітно-резонансної томографії ГМ. Інші захворювання з картою ПКР мають свої специфічні риси й особливості психічного та неврологічного статусу [34].

Рання діагностика церебральних захворювань, на стадії додементних когнітивних порушень, суттєво збільшує шанси на успішність терапевтичних заходів. Практична значимість розробки концепції ПКР у літньому віці полягає в залученні уваги лікарів і дослідників до більш ранніх стадій прогресуючих церебральних захворювань, розробки діагностичних і терапевтичних алгоритмів ведення хворих з початковими симптомами мнестико-інтелектуальної недостатності з метою запобігання розвитку деменції та сповільнення темпу прогресування когнітивних розладів [12].

Складний патогенез когнітивних порушень вимагає комплексного підходу до їх фармакотерапії. Лікування пацієнтів із когнітивними розладами повинно бути індивідуальним і спрямованим на ті патогенетичні фактори порушень когнітивних функцій, які визначаються при клінічному і інструментальному дослідженні в кожному конкретному випадку [12].

Фармакотерапія когнітивних порушень передбачає вирішення наступних завдань [31]: запобігання та сповільнення розвитку деменції; корекція когнітивних і афективних розладів з метою покращання якості життя хворих.

Лікування пацієнтів з когнітивними розладами потребує глибокої оцінки стану соматичного здоров'я і відповідної корекції наявних захворювань (дисметаболічної природи, серцево-судинних хвороб, цукрового діабету, гіперліпідемії). Встановлено, що контроль за рівнем артеріального тиску в межах 110-120/70-80 мм рт. ст., вірогідно зменшує ризик розвитку судинної деменції і хвороби Альцгеймера. Наявність гемодинамічно вираженого атеросклерозу є показом до призначення антиагрегантів, статинів. Важливу роль відіграє корекція дефіциту тестостерону (у чоловіків) або естрогенів (у жінок).

Доцільно проводити зниження дози лікарських засобів, які спричиняють негативний вплив на когнітивні функції і застосовуються для лікування супутніх захворювань [2, 17, 30].

Враховуючи біохімічні, патофізіологічні механізми розвитку когнітивних порушень для покращання когнітивних функцій рекомендується застосовувати препарати різних груп: антихолінестеразні препарати (аміридин, ривастигмін, галантамін); препарати на основі Гінкго Білоба (танакан); гідролізати і деривати тканин (церебралізін); інгібітори МАО (селегілін); блокатори кальцієвих каналів (німодипін, цинаризин, флюнаризин); α_1 -адреноблокатори (ніцерголін); ноотропи (пірацетам, прамірацетам, піритинол); нейропептиди (актовегін, солкосерил); антагоністи NMDA-рецепторів (мемантин); вазоактивні препарати (інстенон, вінпоцетин, пентоксифілін); засоби, що впливають на систему ГАМК (аміналон, ноофен, пантогам); агоністи D2/D3 дофамінових рецепторів (проноран); антиоксиданти (вітаміни С, Е, каротиноїди, флавоноїди) [3, 5, 12, 16-19, 22-24, 28-29, 31, 33, 37].

Проблема когнітивних розладів давно вийшла за межі неврології і психіатрії, тому вона вимагає не тільки ретельного медичного вивчення та обговорення, але й вирішення її на всіх соціальних рівнях, щоб пацієнти та їх родичі не залишались один на один із проблемою, а держава і суспільство не втрачали б своїх повноцінних громадян. Загальмувати процес, якщо не завжди можливо повернути його назад, – наш обов'язок. А вчасно почата адекватна терапія значно покращить якість життя пацієнтів із когнітивними порушеннями.

Висновок

Когнітивні розлади різняться за етіологією та ступенем вираженості і пов'язані як із природними інволютивними змінами, так і ураженням головного мозку. Фармакотерапія когнітивних порушень повинна бути спрямована на покращення мікроциркуляції, церебрального метаболізму, ліквідації нейротрансмітерної недостатності та корекцію дисметаболических розладів. Це дозволить зменшити ступінь вираженості таких порушень і темпи їх прогресування.

Література

1. Безруков В.В. Синдром помірних когнітивних порушень при старінні: методичні рекомендації / В.В. Безруков, Н.Ю. Бачинська. – К., 2007. – 32 с.
2. Бугрова С.Г. Умеренные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / С.Г. Бугрова // Рус. мед. ж. – 2008. – Т. 16, № 20. – С. 1726-1730.
3. Бурчинський С.Г. Сучасні підходи до фармакотерапії вік-залежних порушень когнітивних функцій / С.Г. Бурчинський // Ліки. – 2007. – № 3-4. – С. 17-20.
4. Григорьева В.Н. Когнитивная реабилитация больных с инсультом и черепно-мозговой травмой / В.Н. Григорьева. – Нижний Новгород: НГМА, 2012. – 324 с.
5. Густов А.В. Когнитивные расстройства в неврологии: методы диагностики, пути коррекции / А.В. Густов. – Нижний Новгород: НГМА, 2010. – 164 с.
6. Дамулин И.В. Вторичные деменции (когнитивные расстройства при травматических и опухолевых пора-

жениях головного мозга, при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях): методическое пособие для врачей / И.В. Дамулин. – М., 2009. – 37 с.

7. Деменции. Руководство для врачей / [Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина и др.]. – М.: Медпресс, 2011 – 272 с.
8. Дубенко А.Е. Диагностика и лечение когнитивных нарушений / А.Е. Дубенко, Т.А. Литовченко, В.И. Коростий // Здоров'я України. – 2011. – № 3. – С. 16-18.
9. Евстигнеев В.Р. Когнитивные нарушения в неврологической практике / В.Р. Евстигнеев. – Белпринт, 2009. – 224 с.
10. Емелин А.Ю. Клинические проявления и диагностика когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / А.Ю. Емелин, В.В. Флуд, Е.М. Бухмиллер // Вестн. психотерапии. – 2007. – № 24 (29). – С. 73-81.
11. Захаров В.В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. – М., 2005. – 71 с.
12. Захаров В.В. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / В.В. Захаров, А.Б. Локшина // Рус. мед. ж. – 2009. – Т. 17, № 20. – С. 1325-1330.
13. Иллариошкин С.Н. Когнитивные расстройства. Ранние (додементные) формы когнитивных расстройств / С.Н. Иллариошкин // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 28-33.
14. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной патологии / В.А. Яворская, Б.В. Михайлов, Ю.В. Фломин [и др.] // Судинні захворювання головного мозку. – 2008. – № 2. – С. 10-20.
15. Копчак О.О. Вивчення ефективності тривалого застосування мемантину в лікуванні когнітивних порушень у хворих з хронічною недостатністю мозкового кровообігу // Ліки України. – 2012. – № 1 (157). – С. 73-78.
16. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике / О.С. Левин. – М.: Медпресс, 2012. – 256 с.
17. Левин О.С. Применение экстракта Ginkgo biloba (EGb 761) для лечения когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / О.С. Левин // Рус. мед. ж. – 2009. – Т. 17, № 20. – С. 1356-1361.
18. Литвиненко Н.В. Ведення пацієнтів із когнітивними розладами на фоні дисциркуляторної енцефалопатії / Н.В. Литвиненко, Г.Я. Силенко, В.А. Пінчук [та ін.] // Нейро NEWS. – 2012. – № 7 (42). – С. 74-76.
19. Нарушение когнитивных функций у детей / С.К. Евтушенко, Т.М. Морозова, Е.П. Шестова [и др.] // Междунар. неврол. ж. – 2010. – № 1 (31). – С. 64-70.
20. Маркин С.П. Нарушение когнитивных функций в практике врача / С.П. Маркин // Ж. неврол. и психиатрии. – 2010. – № 11. – С. 66-72.
21. Мищенко Т.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: устаревший термин или клиническая реальность? / Т.С. Мищенко // Междунар. неврол. ж. – 2013. – № 2 (56). – С. 134-138.
22. Преображенская И.С. Сосудистые когнитивные расстройства — клинические проявления, диагностика, лечение / И.С. Преображенская, Н.Н. Яхно // Неврол. ж. – 2007. – Т. 12. – С. 45-51.
23. Применение кавинтона для лечения когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями / М.М. Танащян, О.В. Лагода, П.А. Федин [и др.] // Поликлиника. – 2008. – № 2. – С. 8-11.
24. Проблема когнитивных нарушений в современной деятельности врача / Н.Н. Грицай, Н.А. Кобзистая, В.А. Пинчук [и др.] // Здоров'я України. – 2008. – № 12. – С. 20-22.
25. Путилина М.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии / М.В. Путилина. – М.: МАИ-ПРИНТ, 2011. – 71 с.

26. Радучич О. Диагностика когнитивных нарушений, обусловленных дисциркуляторной энцефалопатией / О. Радучич // Здоров'я України. – 2013. – № 5. – С. 69
27. Сорокина И.Б. Умеренные когнитивные расстройства при сосудистых заболеваниях головного мозга: диагностика и принципы терапии / И.Б. Сорокина, А.А. Гудкова, А.Б. Гех // Трудный пациент. – 2010. – № 3. – С. 9-13.
28. Терапия сосудистых когнитивных расстройств / М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин [та ін.] // Рус. мед. ж. – 2009. – Т. 17, № 20. – С. 1295-1297.
29. Шманько В.В. Сучасні аспекти фармакотерапії когнітивних порушень / В.В. Шманько // Medicus Amicus. – 2006. – № 6. – С. 23-26.
30. Яхно Н.Н. Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров // Рус. мед. ж. – 2007. – Т. 15, № 10. – С. 797-802.
31. Bennett D.A. Mild cognitive impairment / D.A. Bennett // Clin. Geriatr. Med. – 2004. – Vol. 20. – P. 15-25.
32. Birks J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Review / J. Birks, J. Grimley Evans // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – Vol. 18, № 2. – P. 124-132.
33. Current and future uses of neuroimaging for cognitively impaired patients / G.W. Small, S.Y. Bookheimer, P.M. Thompson [et al.] // Lancet Neurol. – 2008. – № 7. – P. 161-172.
34. Bushke H. Genuine memory deficit in age associated memory impairment / H. Bushke, E. Grober // DevNeuropsychol. – 1986. – Vol. 2. – P. 287-307.
35. Dubois B. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease / B. Dubois, M.L. Albert // Lancet Neurology. – 2004. – Vol. 3. – P. 246-248.
36. Efficacy and safety of galantamine (remynil) for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial) / I. Litvinenko, M. Odnak, V. Mogil'naya [et al.] // Neurosci. Behav. Physiol. – 2008. – Vol. 38, № 9. – P. 937-945.
37. The 5-word test: a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease / B. Dubois, J. Touchon, F. Portet [et al.]. – P., 2002. – P. 19.

ПРОБЛЕМА КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Т.И. Пурденко

Резюме. В статье представлен анализ литературных источников по проблеме когнитивных расстройств. В пожилом возрасте наиболее часто диагностируют сосудистые и нейродегенеративные заболевания головного мозга, приводящие к когнитивным расстройствам различной степени тяжести: от легких до выраженных. Ранняя диагностика церебральных заболеваний, на стадии додементных когнитивных нарушений, существенно увеличивает шансы на успешность лечения данной проблемы.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, деменция, когнитивные функции.

THE PROBLEM OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN NEUROLOGICAL PRACTICE (REFERENCE REVIEW)

T.I. Purdenko

Abstract. The article presents an analysis of the literature on the problem of cognitive disorders. It is in old age, when vascular and neurodegenerative diseases of the brain are most frequently diagnosed, leading to cognitive disorders of varying severity: from mild to severe. Early diagnosis of cerebral diseases increases significantly the chances of success of treatment to the problem.

Key words: cognitive impairment, dementia, cognitive function.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy" (Poltava)

Рецензент – д. мед. н. І.І. Кричун

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 216-221

Надійшла до редакції 08.08.2014 року

УДК 616.72-053.2:615.371/.372]-071

*Я. Романишин, Л. Костюченко, Я. Бойко***СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВАКЦИНАЦІЇ ДІТЕЙ ІЗ РЕВМАТИЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Західно-український спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів

Резюме. Вакцинація – найефективніший спосіб захисту від інфекційних хвороб. Дітям із ревматичними захворюваннями (РЗ) властивий підвищений ризик інфекцій, оскільки вплив на функції імунної системи мають як саме ревматичне захворювання, так і терапія, що призначається для його контролю. У статті аналізуються наявні в літературі дані стосовно вакцино-

асоційованого ризику автоімунних реакцій, а також ефективності й переносимості щеплень у дітей із РЗ, наводяться сучасні рекомендації експертів стосовно тактики імунізації цієї категорії пацієнтів.

Ключові слова: діти, ревматичні захворювання, вакцинація, імуносупресивна терапія.

Вакцинація – найефективніший спосіб захисту від інфекційних хвороб. Дітям із ревматичними захворюваннями (РЗ) властивий підвищений ризик інфекцій, оскільки вплив на функції імунної системи мають як саме ревматичне захворювання, так і терапія, що призначається для його контролю [14]. У них також спостерігається значно більше інфекційних захворювань із тяжким перебігом і потребою в госпіталізації, включаючи пневмонії та сепсис [20]. Сучасні тенденції лікування РЗ включають раннє агресивне призначення імуносупресивних медикаментів та біологічної терапії, що призводить до підвищеної сприйнятливості інфекцій у цієї категорії хворих [3]. У зв'язку з цим безпечна вакцинація та досягнення адекватної серологічної відповіді на неї стають життєво важливими аспектами супроводу таких пацієнтів.

У цій статті ми намагалися опрацювати наявні в літературі дані щодо вакцино-асоційованого ризику автоімунних реакцій, а також ефективності і переносимості щеплень у дітей із РЗ, подати сучасні рекомендації експертів щодо тактики імунізації цієї категорії пацієнтів.

Вакцино-асоційований ризик автоімунних реакцій

Щеплення зазвичай проводять здоровим дітям, а тому небажані поствакцинальні події сприймаються більш агресивно, ніж побічні дії інших медикаментів, що призначаються дитині з приводу хвороби. Навіть рідкісні побічні ефекти після імунізації можуть суттєво вплинути на ставлення медиків і батьків пацієнтів до проведення щеплень.

Випадки розвитку автоімунних захворювань у дітей після вакцинації є рідкісними, часто симптоми можуть бути неспецифічними та легко вираженими, а тому не завжди фіксуються у відповідній документації. Час між проведеним щепленням і розвитком автоімунних реакцій може коливатися від днів і навіть до років. А тому встановити причинно-наслідковий зв'язок між цими подіями не завжди легко [5, 8].

Вакцини, з якими пов'язана найбільша кількість зафіксованих випадків виникнення ревматичних захворювань, – це вакцини проти гепатиту

В, кору-паротиту-краснухи (КПК) та грипу. Наявні повідомлення про більше ніж 10 пацієнтів, які захворіли на ревматоїдний артрит, реактивний артрит і васкуліт після вакцинації проти вірусного гепатиту В (hepatitis B virus, HBV). Також описано загострення системного червоного вовчак, склеродермії, криоглобулінемії, поліартралгії та міалгії в невеликій кількості пацієнтів [4, 6, 7, 9, 18, 28, 33, 35, 37-39, 44], та лише незначна частина цих повідомлень стосується дітей [6, 7, 9, 28, 35, 44]. Проте всі проведені дослідження з групами контролю, які аналізували безпечність вакцинації проти гепатиту В у великих групах пацієнтів, не виявили підвищеної кількості автоімунних маніфестацій після її проведення [35, 44]. Ці дані повністю підтверджуються висновками різних експертів (включно з ВООЗ), що ризик HBV-вакцино-асоційованих автоімунних реакцій є не більшим, ніж теоретичний [10].

У літературі описані випадки виникнення таких захворювань, як васкуліт, геморагічний васкуліт та дуже рідко – реактивний артрит і криоглобулінемія після проведеного щеплення проти грипу. Однак проведені контрольовані дослідження серед дітей з активним артритом, що були вакциновані проти грипу, показали, що щеплення не погіршує клінічного перебігу хвороби [22].

КПК містить живі атенуйовані віруси, які потенційно можуть спровокувати розвиток імуноопосередкованого захворювання, наприклад, підгострого склерозивного панцефаліту. Проте це трапляється значно рідше, ніж після перенесеної природної інфекції [25]. Автоімунні ускладнення після щеплення проти кору зафіксовані вкрай рідко [42]. Артралгії та гострий транзиторний артрит описують у 10-25 % дітей, щеплених КПК, і пов'язані з краснушним компонентом цієї вакцини. Проте хронічні артрити розвиваються надзвичайно рідко, а дослідження, проведені серед жінок дорослого віку, показують, що ті з них, які були вакциновані проти краснухи, не мають підвищеного ризику цього ускладнення [1, 34].

Глобальна оцінка автоімунних маніфестацій, що були запідозрені в поствакцинальному періоді, включаючи ревматичні захворювання, вказує, що істинно вакцино-асоційовані хвороби є над-

звичайно рідкісними у здоровій популяції та загалом мають короткотривалий перебіг, спонтанне розршення і доброякісний прогноз. Більше того, діти з ревматичними хворобами не мають суттєво підвищеного ризику реактивації чи рецидиву основного захворювання. Особливості перебігу аутоімунних проблем, теоретично пов'язаних із вакцинацією, вказують, що їх патогенез найімовірніше відповідає транзиторним механізмам. Проте деякі експерти рекомендують уникати щеплення вакцинами, які попередньо спричинили загострення аутоімунної хвороби [43].

Ефективність і переносимість вакцин у дітей із ревматичними захворюваннями

Опубліковане дослідження, яке аналізує ефективність щеплення проти дифтерії дітей із РЗ, включало 55 дітей віком від 6 до 15 років у період клініко-лабораторної ремісії, включно з тими, що отримували НПЗП і підтримуючу імуносупресивну терапію [26]. Результати показали, що щеплення проти дифтерії були імуногенними та безпечними в 95 % дітей цієї когорти.

Єдині доступні дані стосовно щеплення проти правця, що включали педіатричних пацієнтів із ревматичними хворобами, оцінені в 40 дітей із СЧВ, у яких імуносупресивна терапія не впливала на розвиток поствакцинального імунітету [2].

Ефективність вакцинації проти коклюшу в дітей із РЗ оцінена в дослідженні, що включало 72 пацієнти, які не хворіли на коклюш, і 94, 4% з яких отримували імуносупресивну терапію. Вироблення IgG до коклюшевого токсину та інших антигенів ацелюлярної коклюшевої вакцини відзначали в 98, 6 та 100 % дітей відповідно [27].

Дослідження, в якому вивчалися імуногенність і переносимість імунізації проти гепатиту В у дітей із РЗ, включало 39 пацієнтів із ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) (усі хворі – у періоді ремісії та анти-НВs-негативні) та 41 здорова дитина з групи контролю. Усі суб'єкти дослідження, за винятком одного зі системним варіантом ЮІА, виробили достатню серологічну відповідь на щеплення (титр антитіл >10 mIU/ml), хоча рівень антитіл у пацієнтів з ЮІА був значно нижчий, ніж у групі контролю [15].

Низка досліджень проведена з метою оцінки ефективності щеплення дітей із РЗ проти пневмокока [12, 19, 21, 30, 32, 41]. Їхні результати дають підстави вважати, що діти, які отримують терапію з приводу основного захворювання та були вакциновані проти пневмококів, можуть бути захищені від інвазивних пневмококових інфекцій, незалежно від типу терапії, але цей захист є менш ефективним, ніж загалом у здорових дітей. Особливо це стосується пацієнтів, які отримують біологічну терапію anti-TNF. Усі ці дослідження не виявили жодних проблем стосовно безпечності й переносимості як 7-валентної кон'югованої вакцини, так і полісахаридної. Проте на даний час відсутні як дані стосовно тривалості поствакцинального протективного рівня антитіл у хворих, що отримують імуносупресивну терапію, так і рекомендації щодо потреби їх у ревакцинації.

Щорічна вакцинація проти грипу у світі рекомендується всім імунокомпromетованим дітям віком більше шести місяців, включаючи пацієнтів із РЗ [13, 31]. Низка досліджень вказує, що хворі із РЗ адекватно відповідають на вакцинацію проти грипу, незважаючи на імуносупресивну терапію [22, 24, 29]. Проте ці дослідження не включали пацієнтів, які отримували біологічну терапію. Такі дослідження проведені серед дорослих пацієнтів із РЗ та вказують, що їх відповідь на щеплення є аналогічною чи незначно нижчою, ніж у пацієнтів, які не отримують жодного лікування, або у здорових групи контролю. Усі ці роботи показують, що переносимість вакцинації проти грипу в дітей із РЗ не відрізняється від такої у здорової популяції [16, 17, 23, 24, 40].

Наявні два опубліковані дослідження щодо імунізації КПК у дітей із ЮІА. Перше – ретроспективне мультицентрове вивчення когорти з 314 пацієнтів (з 1989 до 1996) [36]. Активність хвороби та режим терапії порівнювали впродовж шести місяців до і після вакцинації між пацієнтами, щепленими у віці 8-9 років, та невакцинованими. У другому дослідженні оцінювали імуногенність і переносимість бустерної вакцинації КПК у 15 дітей, що отримували лікування низькими дозами метотрексату чи комбінації його з етанерсептом [11]. У жодному дослідженні не виявлено вторинних інфекцій із тяжким перебігом. *Borte et al.* констатував, що низькодозова терапія метотрексатом після щеплення КПК не впливала на Т-клітинний імунітет *in vitro*, та ні метотрексат, ні етанерсепт, які застосовувались одночасно з ревакцинацією, суттєво не впливали на генерацію вірус-специфічних Т-лімфоцитів пам'яті (long-lived virus-restricted T cells) чи захисний рівень вірус-специфічних антитіл класу IgG.

Сучасні рекомендації щодо вакцинації дітей із ревматичними захворюваннями

В Україні вакцинація як здорових дітей, так і пацієнтів із хронічними захворюваннями регламентується Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16.09.2011 № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів». Згідно з даним документом імуносупресивна терапія передбачає надання протипоказу до всіх вакцин і анатоксинів відповідно до розділу даного Наказу «Перелік медичних протипоказань до проведення профілактичних щеплень». Уточнення стосуються лише невеликої кількості препаратів і умов їх застосування:

«Імуносупресивна терапія — терапія, що проводиться цитостатичними препаратами, у тому числі монотерапія циклоспорином А та іншими кортикостероїдами в імуносупресивних дозах, променева терапія. Терапія кортикостероїдами визнається імуносупресивною, якщо з розрахунку на преднізолон складає більше 1 мг/кг/добу та триває більше 14 днів за умов системного використання. Планові щеплення інактивованими вакцинами та анатоксинами проводяться після закінчення терапії, щеплення живими вакцинами

Таблиця 1

**Рекомендації із вакцинації пацієнтів із хронічними запальними хворобами,
які отримують імуносупресивну терапію**

Неживі (інактивовані) вакцини
<p>Неживі вакцини (включно з інактивованою вакциною проти грипу) мають призначатися пацієнтам із хронічними запальними хворобами, які отримують чи планують отримувати імуносупресивну терапію.</p> <p>Кон'югована пневмококова вакцина (PCV13) має призначатися пацієнтам із хронічними запальними хворобами, які отримують імуносупресивну терапію</p> <p>Полісахаридна пневмококова вакцина (PPSV23) має призначатися пацієнтам віком ≥ 2 років із хронічними запальними хворобами, яким запланована імуносупресивна терапія, а також тим, які отримують низькодозову чи високодозову імуносупресивну терапію. Пацієнти повинні отримати PPSV23 ≥ 8 тижнів після PCV13, другу дозу PPSV23 уводять через п'ять років.</p> <p>Інші рекомендовані вакцини, включно з інактивованою вакциною проти грипу та гепатиту В, не повинні бути відтерміновані через побоювання загострення хронічних імуноопосередкованих або запальних хвороб</p>
Живі вакцини
<p>Вакцинація проти вітряної віспи має призначатися пацієнтам із хронічними запальними хворобами без наявності імунітету до вітряної віспи, ≥ 4 тижнів перед початком імуносупресивної терапії (якщо терапія може бути безпечно відтермінована)</p> <p>Вакцинація проти вітряної віспи має призначатися пацієнтам із хронічними запальними хворобами без наявності імунітету до вітряної віспи, які отримують тривалу низькодозову імуносупресивну терапію</p> <p>Інші живі вакцини не мають призначатися пацієнтам із хронічними запальними хворобами, які отримують підтримуючу імуносупресивну терапію (КПК, ОПВ, БЦЖ)</p>

Таблиця 2

Режим імуносупресивної терапії

Низькодозна* імуносупресивна терапія	Високодозна** імуносупресивна терапія
<p>Преднізолон < 2 мг/кг, максимум ≤ 20 мг/добу</p> <p>метотрексат $\leq 0, 4$ мг/кг/тиждень</p> <p>азатиоприн ≤ 3 мг/кг/добу</p> <p>6-меркаптопурин $\leq 1, 5$ мг/кг/добу</p>	<p>Довенна пульс – терапія</p> <p>Метотрексат > 15 мг/м²/тиждень</p> <p>Циклоспорин А $> 2, 5$ мг/кг/добу</p> <p>Сульфасалазин > 40 мг/кг/добу або > 2 г/добу</p> <p>Азатиоприн > 3 мг/кг/добу</p> <p>Циклофосфамід > 2 мг/кг/добу per os</p> <p>Лефлуномід $> 0, 5$ мг/кг/добу</p> <p>6-меркаптопурин $> 1, 5$ мг/кг/добу</p> <p>ГКС $\geq 2, 5$ мг/кг/добу або 20 мг/добу тривалістю ≥ 2 тижні</p> <p>Біологічна терапія (антагоністи TNF-α або ритуксимаб)*</p>

Примітка. * 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host Lorry G. Rubin, Myron J. Levin, Per Ljungman, E. Graham Davies, Robin Avery, Marcie Tomblyn, Athos Bousvaros, Shireesha Dhanireddy, Lillian Sung, Harry Keyserling, and Insoo Kang <http://cid.oxfordjournals.org/>; ** Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, Fasth A, Minden K, Ravelli A, Abinun M, Pileggi GS, Borte M, Wulffraat NM; EULAR EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases *Ann Rheum Dis.* 2011 Oct;70(10):1704-12.

– не раніше ніж через місяць після припинення терапії. Якщо тривалість терапії кортикостероїдами складає менше 14 діб незалежно від дози або більше 14 діб при дозі за преднізолоном менше 1 мг/кг/добу, або використовується як замісна терапія, або використовується місцево, то така терапія не визнається імуносупресивною та не є протипоказанням до проведення планового щеплення».

Зважаючи на нагромаджений у світі досвід і дані літератури, Європейська Ліга Проти Ревматизму (European League Against Rheumatism, EULAR) розробила сучасні рекомендації для вакцинації дітей із ревматичними захворюваннями, опубліковані у 2011 році M W Heijstek et al. (*Ann Rheum Dis* 2011;70:1704–1712. doi:10.1136/

ard.2011.150193), які визначають тактику й об'єм вакцинації кожного пацієнта із РЗ залежно від режиму імуносупресивної терапії. Визначено дози основних протиревматичних медикаментів, які вважаються імуносупресивними, та введено поняття високо- та низькодозової імуносупресивної терапії. Згідно з цими рекомендаціями неживі вакцини можуть бути призначені дітям із РЗ, які отримують терапію глюкокортикостероїдами (ГКС), основними протиревматичними медикаментами (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) і/або anti-TNF α відповідно до національних календарів щеплень. Дітям із РЗ, які отримують високодозову імуносупресивну терапію ГКС (≥ 2 мг/кг або ≥ 20 мг/добу більше 2 тижнів),

або ритуксимаб, або anti-TNF α , рекомендовано визначати концентрації поствакцинальних патоген-специфічних антитіл із метою підтвердження адекватної відповіді. Також адекватність серологічної відповіді слід контролювати дітям, які вакциновані полісахаридною пневмококовою вакциною (PPV23) та отримують лікування метотрексатом на час щеплення. Якщо в пацієнта є покази до вакцинації проти пневмокока чи грипу, при можливості її слід проводити до призначення терапії ритуксимабом.

За наявності інфікованої рани EULAR рекомендує розглянути питання щодо введення протиправцевого імуноглобуліну тим пацієнтам, які отримували ритуксимаб останні шість місяців, оскільки відповідь на правцевий анатоксин може бути зниженою.

Щорічна вакцинація проти грипу має розглядатися для всіх дітей із РЗ, старших шести місяців. У разі, якщо імунізація проти гемофільної, пневмококової та менінгококової інфекції не є включеною в Національний календар щеплень, вакцинацію проти цих збудників слід рекомендувати для дітей із РЗ, які мають низький рівень комплементу чи функціональну аспленію. Також можливість уведення цих вакцин слід розглядати перед початком лікування пацієнтів, яким планується високодозова імуносупресивна або біологічна терапія.

Рекомендовано дотримуватися Національного календаря щеплень також і стосовно імунізації проти гепатиту А, поліовіруса (ПВ), японського енцефаліту, тифу, сказу, холери, кліщового енцефаліту дітей із РЗ.

Живі атенуовані вакцини не вводять пацієнтам, які отримують високі дози основних протиревматичних медикаментів, ГКС або біологічну терапію. Бустерна імунізація КПК може розглядатися для хворих, які отримують метотрексат у дозі <15 мг/м²/тиждень чи низькі дози ГКС. Також рекомендується оцінити анамнез дітей із РЗ стосовно інфекції, зумовленої вірусом вітряної віспи-оперізуючого лишая (varicella-zoster virus, VZV) та розглянути можливість вакцинації, особливо у тих пацієнтів, яким планується високодозова імуносупресивна або біологічна терапія. У разі негативного анамнезу рекомендовано вакцинувати дитину перед початком імуносупресивної терапії.

У 2013 році група експертів опублікувала Настанови із вакцинації імунокомпromетованих пацієнтів (2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host; Lorry G. Rubin et al., <http://cid.oxfordjournals.org>), який включає, зокрема, розділ із вакцинації пацієнтів з хронічними запальними хворобами, які отримують імуносупресивну терапію (табл.1). Згідно з даними рекомендаціями імунокомпетентним пацієнтам, яким планується імуносупресивна терапія, щеплення при можливості слід проводити перед її призначенням. Зокрема, живі атенуовані вакцини вводять за ≥ 4 тижні, а інактивовані

ні – за ≥ 2 тижні до початку імуносупресивної терапії.

Таким чином, проблема вакцинації дітей, які хворіють на ревматичні захворювання, є високоактуальною не лише в Україні, а й у світі загалом. Не на всі запитання на сьогоднішній день знайдені відповіді. Це справа майбутніх досліджень. Проте і нині ми далеко не завжди використовуємо той арсенал можливих заходів для захисту від інфекцій, який нам дає вакцинація, для цієї категорії пацієнтів із групи високого ризику. Практика показує, що зазвичай діти з хронічними хворобами загалом і з ревматичними зокрема, мають тривалі необгрунтовані протипокази до вакцинації, хоча згідно з нагромадженням досвідом можуть бути успішно щепленими і захищеними від особливо небезпечних для них інфекцій.

Література

1. Absence of an association between rubella vaccination and arthritis in underimmune postpartum women / P.E. Slater, T. Ben-Zvi, A. Fogel [et al.] // *Vaccine*. – 1995. – Vol. 13. – P. 1529-1532.
2. Antigen-specific antibody response in juvenile-onset SLE patients following routine immunization with tetanus toxoid / S. Kashef, F. Ghazizadeh, A. Derakhshan [et al.] // *Iran J. Immunol.* – 2008. – Vol. 5. – P. 181-184.
3. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials / T. Bongartz, A.J. Sutton, M.J. Sweeting [et al.] // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295. – P. 2275-2285.
4. Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus/ F. De Stefano, J.P. Moolooly, C.A. Okoro [et al.] // *Pediatrics*. – 2001. – Vol. 108. – P. 112.
5. Conti F. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases / F. Conti, S. Rezai, G. Valesini // *Autoimmun Rev.* – 2008. – Vol. 8. – P.124-128.
6. Cutaneous lupus erythematosus and buccal aphthosis after hepatitis B vaccination in a 6-year-old child / P. Grézar, M. Chefai, V. Philippot [et al.] // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 1996. – Vol. 123. – P. 657-659.
7. Cutaneous polyarteritis nodosa in a child following hepatitis B vaccination / F. Ventura, H. Antunes, C. Brito [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* – 2009. – Vol. 19. – P. 400-401.
8. Davies K. Immunization in rheumatic diseases of childhood: an audit of the clinical practice of British Paediatric Rheumatology Group members and a review of the evidence / K. Davies, P. Woo // *Rheumatology*. – 2002. – Vol. 41. – P. 937-941.
9. de Carvalho J.F. Systemic polyarteritis nodosa following hepatitis B vaccination / J.F. de Carvalho, R.M. Pereira, Y. Shoenfeld // *Eur. J. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 19. – P. 575-578.
10. Duclos P. Safety of immunization and adverse events following vaccination against hepatitis B / P.Duclos // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2003. – Vol. 2. – P. 225-231.
11. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept / S. Borte, U.G. Liebert, M. Borte, U. Sack // *Rheumatology*. – 2009. – Vol. 48. – P. 144-148.
12. Elkayam O. Safety and efficacy of vaccination against *Streptococcus pneumoniae* in patients with rheumatic diseases / O. Elkayam, J. Ablim, D. Caspi // *Autoimmun Rev.* – 2007. – Vol. 6. – P. 312-314.
13. Esposito S. The rational use of influenza vaccines in healthy children and children with underlying conditions /

- S. Esposito, N. Principi // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 22. – P. 244-249.
14. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases / M.W. Heijstek, L.M. Ott de Bruin, M. Bijl [et al.] // *Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70 (10). – P. 1704-712.
 15. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis / O. Kasapçopur, F. Cullu, A. Kamburoğlu-Goksel [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 1128-1130.
 16. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab / S. van Assen, A. Holvast, C.A. Benne [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62. – P. 75-81.
 17. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab / J.L. Kaine, A.J. Kivitz, C. Birbara [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 272-279.
 18. Immune-mediated pathology following hepatitis B vaccination. Two cases of polyarteritis nodosa and one case of pityriasis rosea-like eruption / F. De Keyser, J.M. Naeyaert, P. Hindryckx [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 81-85.
 19. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus / O. Elkayam, D. Paran, D. Caspi [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34. – P. 147-153.
 20. Infections and treatment of patients with rheumatic diseases / F. Atzeni, K. Bendtzen, F. Bobbio-Pallavicini [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 26, Suppl. 48. – P. 67-73.
 21. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis / M.C. Kapetanovic, T. Saxne, A. Sjöholm [et al.] // *Rheumatology.* – 2006. – Vol. 45. – P. 106-111.
 22. Influenza immunization in children with chronic arthritis: a prospective study / P.N. Malleson, J.L. Tekano, D.V. Scheifele [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1993. – Vol. 20. – P. 1769-1773.
 23. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis / M.C. Kapetanovic, T. Saxne, J.A. Nilsson, P. Geborek // *Rheumatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 608-611.
 24. Influenza vaccination in children with chronic rheumatic diseases and long-term immunosuppressive therapy / F. Kanakoudi-Tsakalidou, M. Trachana, P. Pratsidou-Gertsis [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 589-594.
 25. Jones C.T. Childhood autoimmune neurologic diseases of the central nervous system / C.T. Jones // *Neurol. Clin.* – 2003. – Vol. 21. – P. 745-764.
 26. Koshcheeva Iu.V. Specific features of diphtheria vaccinal process in children with rheumatic diseases / Iu.V. Koshcheeva, S.M. Kharit, N.M. Kalinina // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 2001. – Vol. 6. – P. 44-49.
 27. Kostinov M.P. Contents of antibodies to Bordetella pertussis antigens in patients with rheumatic diseases / M.P. Kostinov, A.A. Tarasova, E.M. Zaitsev // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 2007. – Vol. 6. – P. 61-64.
 28. Miron D. Kawasaki disease in an infant following immunisation with hepatitis B vaccine / D. Miron, D. Fink, P.J. Hashkes // *Clin. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 22. – P. 461-463.
 29. Olson N.Y. Influenza immunization in children with chronic arthritis / N.Y. Olson, C.B. Lindsley, S. Page-Goertz // *J. Rheumatol.* – 1994. – Vol. 21. – P. 1581.
 30. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept / P.J. Mease, C.T. Ritchlin, R.W. Martin [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31. – P. 1356-1361.
 31. Prevention and control of influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010 / Prepared by Anthony E. Fiore, Timothy M. Uyeki, Karen Broder [et al.]; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *Morb. Mortal Wkly Rep.* – 2010. – Vol. 59. – P. 1-68.
 32. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone / S. Visvanathan, G.F. Keenan, D.G. Baker [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 952-957.
 33. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination / J.F. Maillefert, J. Sibilia, E. Toussiroit [et al.] // *Rheumatology.* – 1999. – Vol. 38. – P. 978-983.
 34. Risk of chronic arthropathy among women after rubella vaccination / P. Ray, S. Black, H. Shinefield [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 1997. – Vol. 278. – P. 551-556.
 35. Sadovnick A.D. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis / A.D. Sadovnick, D.W. Scheifele // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 549-550.
 36. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis / M.W. Heijstek, G.C. Pileggi, E. Zonneveld-Huijssoon [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 1384-1387.
 37. Sjogren's syndrome occurring after hepatitis B vaccination / E. Toussiroit, A. Lobse, D. Wendling, C. Mougin // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 2139-2140.
 38. Suspected hepatitis B vaccination related vasculitis / C. Le Hello, P. Cohen, M.G. Bousser [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26. – P. 191-194.
 39. The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination / J.E. Pope, A. Stevens, W. Howson, D.A. Bell // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 1687-1693.
 40. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination / L.B. Gelinck, A.E. van der Bijl, W.E. Beyer [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 713-716.
 41. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / O. Elkayam, D. Caspi, T. Reiblat [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 33. – P. 283-288.
 42. The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in England and Wales 1990–2002 / C. Miller, N. Andrews, M. Rush [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2004. – Vol. 89. – P. 1145-1148.
 43. Vaccination of Children and Adolescents With Rheumatic Diseases / Laura Dell'Era, Susanna Esposito, Fabrizia Corona, Nicola Princip // *Rheumatology.* – 2011. – Vol. 50 (8). – P. 1358-1365.
 44. Zipp F. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination / F. Zipp, J.G. Weil, K.M. Einhaupl // *Nat. Med.* – 1999. – Vol. 5. – P. 964-965.

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ
С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)***Я. Романышин, Л. Костюченко, Я. Бойко*

Резюме. Вакцинация – наиболее эффективный способ защиты от инфекционных болезней. Детям с ревматическими заболеваниями (РЗ) свойственен повышенный риск инфекций, поскольку влияние на функции иммунной системы оказывают как ревматическое заболевание, так и терапия, назначенная для его контроля. В статье анализируются существующие в литературе данные о вакцино-ассоциированном риске аутоиммунных реакций, а также эффективности и переносимости прививок у детей с РЗ, приводятся современные рекомендации экспертов относительно тактики иммунизации этой категории пациентов.

Ключевые слова: дети, ревматическое заболевание, вакцинация, иммуносупрессивная терапия.

**CURRENT ASPECTS OF VACCINATION OF CHILDREN WITH RHEUMATIC DISEASES
(REFERENCE REVIEW)***Ya. Romanyshyn, L. Kostiuchenko, Ya. Boiko*

Abstract. Vaccination is the most effective way of protection against infectious diseases. Children with rheumatic diseases (RD) are at greater risk of infection because both the disease and the therapy, administered to control it affect the functions of the immune system. The paper analyzes existing data in the literature regarding the risk of vaccine-associated autoimmune reactions, as well as the efficacy and tolerability of vaccination in children with RD. Current recommendations for immunization of children with RD, published by experts, are given.

Key words: children, rheumatic disease, vaccination, immunosuppressive therapy.

Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre (Lviv)

Рецензент – проф. О.К. Колоскова

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 222-227

Надійшла до редакції 17.10.2014 року

Дискусійні статті

УДК 616.314-007.44-007

М.М. Ватаманюк, О.Б. Бєліков

КЛІНІКО-АНТРОПОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ АНАТОМО-ФІЗІОЛОГІЧНОГО СТАНУ У ПАЦІЄНТІВ ГЕРІАТРИЧНОГО ВІКУ З ПОВНОЮ ВТРАТОЮ ЗУБІВ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Проаналізовано 50 пар гіпсових моделей беззубих щелеп пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком від 75 до 90 років. Встановлено у 44,0 % – нейтральне положення щелеп, у 32,0 % – мезіальне, у 24,0 % – дистальне. Виявлено зміщення нижньої щелепи по відношенню до верхньої в межах від 0,1-1,0 см. Міжальвеолярна висота коливалася в межах від 1,5 до 3,1 см. Абсо-

лютно однакових за своїми розмірами, формою та ступенем атрофії беззубих щелеп не виявлено.

Ключові слова: атрофія щелеп, довжина, ширина, міжальвеолярна висота, повна втрата зубів, антропометричні вимірювання, геріатричний вік.

Вступ. Потреба населення в повному знімному протезуванні в Україні складає 57,6 осіб на 1000 обстежених. Незважаючи на постійні технологічні розробки в практичній стоматології щодо підвищення якості повних знімних протезів (ПЗП), кількість скарг із боку пацієнтів не зменшилась [2, 6]. Основними причинами відмови від користування знімними протезами залишається їхня задовільна фіксація та стабілізація – 47,2 %; біль, травмування слизової оболонки (СО), неможливість або уповільнена адаптація – 35,6 %, що потребують подальшого удосконалення клінічно-лабораторних етапів виготовлення ПЗП із урахуванням індивідуальних умов до протезування кожної категорії пацієнтів.

За даними літератури, число осіб, що потребують протезування повними знімними протезами, неухильно зростає [1, 3, 11]. Це пов'язано зі збільшенням частки вікових груп у загальному стані населення майже всіх країн світу. Так, у США число беззубих хворих доходить до 50 %, у Швеції – до 60 %, у Данії та Великобританії – до 70-75 % [1, 2, 6].

Повна відсутність зубів продовжує поширюватися серед населення віком після 45 років, за світовою тенденцією до збільшення кількості її випадків. Так, у США очікується збільшення кількості пацієнтів, які потребують протезування ПЗП із 33,6 мільйона 8,1 % осіб у 1991 році до 37,9 мільйона (9,2 %) у 2020 році [4, 8].

Отже, дослідження анатомо-фізіологічних особливостей при протезуванні пацієнтів з повною втратою зубів залишається актуальною проблемою сьогодення [3, 5, 11].

Мета дослідження. Визначити анатомо-фізіологічний стан пацієнтів із повною втратою зубів на основі клінічно-антропометричних вимірювань гіпсових моделей щелеп.

Матеріал і методи. Нами проаналізовано 50 пар гіпсових моделей щелеп пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком від 75 до 90 років. Взяли наступні показники: міжальвеолярна висота, дов-

жина, ширина моделей та відповідність співвідношення щелеп.

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі співвідношення серед 50 пар гіпсових моделей беззубих щелеп виявлено: 22 пари – з нейтральним розташуванням, 16 – із медіальним зміщенням, 12 – із дистальним.

На основі цього вивчені моделі були згруповані в три групи: 1-ша група – нейтральне розташування щелеп – 12 (44,0 %); 2-га група – медіальне розміщення – 16 (32,0 %); 3-тя група – дистальне розміщення – 12 (12,0 %).

Для зручності аналізу моделей пацієнти в кожній групі були розподілені на підгрупи залежно від ступеня зміщення нижньої щелепи (НЩ) відносно верхньої.

Так, у 1-й групі було відсутнє зміщення НЩ відносно верхньої. У 2-й групі – мало місце зміщення НЩ відносно верхньої в межах від 0,1 до 0,3 см у шести (37,5 %) пацієнтів (1-ша підгрупа), у чотирьох (25,0 %) пацієнтів (2-га підгрупа) від 0,4 до 0,6 см та тільки в одного (6,25 %) пацієнта (3-тя підгрупа) від 0,7 до 1,0 см.

Таким чином, у першій групі дослідження встановлено стабільне співвідношення між щелепами у фронтальній ділянці і латеральне – у бічних. У той час, як у другій та третій групах дослідження це співвідношення коливалося в межах від 0,1 до 1,0 см.

При аналізі міжальвеолярної висоти нами встановлено, що в більшості хворих вона була в межах від 1,5 до 3,1 см. Але ці показники були різні в групах дослідження (табл. 1).

При аналізі довжин беззубих щелеп нами встановлено, що вони зазвичай збігаються (табл. 2). Дані, показані в табл. 2 показують, що в більшості випадків на верхній та НЩ всі величини близькі за своїми розмірами і коливалися в межах від 4,5 до 5,5 см. За винятком вимірів у другій групі, де в половині випадків величина верхньої щелепи (ВЩ) більша за НЩ.

У той час, як при аналізі ширини щелеп виявлено повну невідповідність ВЩ та НЩ

Таблиця 1

Міжальвеолярна висота

Групи	Міжальвеолярна висота				
	До 1,5 см	1,5–2,0см	2,1–2,5 см	2,6–3,0 см	3,1 та більше
I	1	1	8	2	-
II	3	5	5	2	1
III	1	6	3	1	1
Всього	5	22	16	5	2

Таблиця 2

Довжина беззубих щелеп (см)

Групи	Щелепи	Довжина беззубих щелеп				
		4,0-4,5	4,6-5,0	5,1-5,5	5,6-6,0	6,1-6,5
I	Верхня	2	13	5	1	1
	Нижня	1	11	8	2	-
II	Верхня	3	9	3	1	-
	Нижня	2	5	5	2	-
III	Верхня	2	6	3	1	-
	Нижня	2	5	4	1	-
Всього	Верхня	7	30	11	3	-
	Нижня	5	21	17	5	-

Таблиця 3

Ширина верхніх та нижніх беззубих щелеп (см)

Групи	Щелепи	Ширина беззубих щелеп					
		4,0-4,5	4,6-5,0	5,1-5,5	5,6-6,0	6,1-6,5	6,6-7,0
I	Верхня	8	11	2	1	0	0
	Нижня	1	1	5	11	3	1
II	Верхня	3	10	2	1	0	0
	Нижня	0	0	2	10	3	1
III	Верхня	2	9	1	0	0	0
	Нижня	0	1	3	6	2	1

Таблиця 4

Відстань між лініями ікол

Розмір у см	I група	II група	III група	Всього
2,0-2,5	2	3	2	5
2,6-3,0	13	10	7	20
3,1-3,5	7	3	3	13

(табл. 3). Дані табл. 3 показують, що ширина НЩ зазвичай більша (від 4,5-6,5 см) ніж ВЩ (від 4,0-5,5 см).

При аналізі ширини ділянки щелеп між лініями іклів нам не вдалося вивести чіткої закономі-

рності для кожної групи пацієнтів через відсутність чітких орієнтирів на щелепі. У таблиці 4 надається характеристика зроблених вимірів як для кожної групи, так і для всіх беззубих щелеп разом. Дані табл. 4 показують, що у всіх групах

дослідження найчастіше ширина між лініями іклів була в межах 2,6-3,0 см. Тобто, у всіх групах дослідження найчастіше ширина між лініями іклів була в межах 2,6-3,0 см.

Таким чином, проведені клінічно-антропометричні дослідження не виявили значної розбіжності між розміром ВЩ та НЩ. У той час як існує думка, що при атрофії альвеолярних відростків беззубих пацієнтів НЩ переважає над ВЩ, т.з. «стареча прогенія», за рахунок зміщення НЩ вперед більш ніж на 3,0 мм. Таке зміщення нами спостерігалось лише у 18 осіб, що становить 9 % від загальної кількості випадків. Ці дані відповідають дослідженням М.Р. Марєя, який при вивченні взаємоз'язків між беззубими щелепами у 116 пацієнтів виявив таке зміщення лише в 7,7 % випадків, та Макарова Ю.П. [10], який серед 204 досліджених щелеп виявив зміщення НЩ у 9 % випадків. За розмірами серед беззубих щелеп найчастіше траплялися щелепи середніх розмірів, рідше – великих і дуже рідко – малих.

Нижні беззубі щелепи в переважній більшості випадків були ширші за верхню у середньому на 1 см. Міжальвеолярна висота коливалася в межах від 1,5 до 2,5 см. Абсолютно однакових за своїми розмірами і ступенями атрофії беззубих щелеп нами не виявлено.

Висновок

Групувати беззубі щелепи можна лише за великою кількістю ознак, що дає можливість згрупування пацієнтів із беззубими щелепами як у групи, так і підгрупи на основі антропометричних досліджень моделей щелеп, а це дозволяє в ряді випадків створити матриці, які полегшують протезування і підвищують якість зубних протезів [8, 9].

Перспективи подальших досліджень.

Отримані дані щодо розмірів беззубих щелеп у пацієнтів різних вікових груп, особливо на тлі соматичних захворювань опорно-рухового апарату, ендокринної системи можуть бути використані для створення штучних зубів нових фасонів.

Література

1. Борисенко Л.Г. Анализ обрашаемости за стоматологической помощью лиц пожилого и старческого возраста в Республике Беларусь / Л.Г. Борисенко. // Мед. ж. – 2006. – № 4. – С. 32-3.
2. Воронов А.П. Ортопедическое лечение больных с полным отсутствием зубов / А.П. Воронов, И.Ю. Лебеденко, И.А. Воронов. – М.: Медпресс-информ, 2006. – 316 с.
3. Воронов А.П. Эстетическое ортопедическое лечение больных с полной потерей зубов / А.П. Воронов // Maestro. – 2006. – № 2. – С. 4-12.
4. Грачев Д.И. Повышение эффективности ортопедического лечения и качества жизни больных с полным отсутствием зубов на нижней челюсти: дис. ... канд. мед. наук. / Д.И. Грачев. – М., 2010. – 182 с.
5. Загорский В.А. Определение центрального соотношения челюстей. В кн. «Частичные съемные и перекрывающие протезы» / В.А. Загорский. – Медицина, 2007. – С. 205-439.
6. Калининская А.А. Потребность в стоматологической ортопедической помощи / А.А. Калининская, В.Н. Сорокин, Б.В. Трифонов // Рос. стоматол. ж. – 2006. – № 6. – С. 47-49.
7. Климов А.Г. Клинические подходы к оценке качества съемных зубных и челюстных протезов: автореф. дис. на соиск. уч. степени канд. мед. наук / А.Г. Климов. – СПб., 2006. – 23 с.
8. Луганский В.Л. Часть вторая: Техника получения предварительных анатомических оттисков у пациентов с полным отсутствием зубов / В.Л. Луганский, С.Е. Жолудев // Панорамная ортопед. стоматол. – 2004. – № 3. – С. 26-30.
9. Луганский В.Л. Часть первая: Роль предварительных анатомических оттисков в эффективном протезировании пациентов с полным отсутствием зубов / В.Л. Луганский, С.Е. Жолудев // Панорамная ортопед. стоматол. – 2005. – № 2. – С. 34-39.
10. Макаров Ю.П. Конструирование съемных пластичных протезов с учетом анатомо-физиологических особенностей ротовой полости у лиц пожилого и старческого возраста: автореф. дис. на звание канд. мед. наук / Ю.П. Макаров. – К., 2006. – 23 с.
11. Наумович С.А. Полная потеря зубов. Распространенность. Нуждаемость в лечении / С.А. Наумович, В.В. Пискур // Мед. ж. – 2007. – № 4 (22). – С. 15-18.

КЛИНИКО-АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ГЕРИАТРИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ПОЛНОЙ ПОТЕРЕЙ ЗУБОВ

М.М. Ватаманюк, О.Б. Беликов

Резюме. Проведен анализ 50 пар гипсовых моделей беззубых челюстей пациентов мужского и женского пола в возрасте от 75 до 90 лет. Установлено в 44,0 % – нейтральное положение челюстей, в 32,0 % – мезиальное, а в 24,0 % – дистальное. Обнаружено смещение нижней челюсти по отношению к верхней в пределах от 0,1-1,0 см. Межальвеолярная высота была в пределах от 1,5 до 3,1 см. Абсолютно одинаковых по своим размерам, форме и степени атрофии беззубых челюстей не обнаружено.

Ключевые слова: антропометрические измерения, атрофия челюстей, гериатрический возраст, длина, ширина, межальвеолярная высота, полная потеря зубов.

CLINICAL AND ANTHROPOMETRIC ANALYSIS OF ANATOMICAL AND PHYSIOLOGICAL CONDITION IN GERIATRIC PATIENTS WITH TOTAL TOOTH LOSS

M.M. Vatamaniuk, O.B. Belikov

Abstract. The analysis of 50 pairs of plaster models of edentulous jaws in patients of both sexes aged from 75 to 90 years has been made. In 44,0 % of them the position of the jaws was neutral, in 32,0 % it was medial, and in 24,0 % – distal. A shift of the mandible relative to the upper jaw was in the range of 0,1-1,0 cm. Inter-alveolar height was in the range of 1,5 to 3,1 cm. There were no absolutely identical in size, shape and degree of atrophy toothless jaws.

Key words: anthropometric measurements, atrophy of the jaw, geriatric age, length, width, inter-alveolar height, total tooth loss.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. О.В. Митченко

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 228-231

Надійшла до редакції 04.11.2014 року

© М.М. Ватаманюк, О.Б. Беліков, 2014

УДК 616.127-005.4-079.6

В.Д. Мішалов¹, С.В. Козлов⁴, І.В. Іркін¹, А.О. Гаврилюк³, І.А. Федотова²

ДІАГНОСТИКА ГОСТРОГО ІШЕМІЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА – АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА СУДОВОЇ МЕДИЦИНИ

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця³Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова⁴Дніпропетровська медична академія

Резюме. У статті висвітлено сучасний стан проблеми діагностики гострого ішемічного пошкодження міокарда. Розглянуто можливості застосування різноманітних додаткових методик дослідження та їх ефективність. Беручи до уваги недоліки більшості відомих методів діагностики та стан забезпечення обласних

біуро судово-медичної експертизи, обґрунтовано необхідність розробки новітніх методик досліджень патологічно змінених біотканин.

Ключові слова: гостре ішемічне пошкодження, лазерна поляриметрія, міокард.

Вступ. Значне медичне та соціальне значення раптової серцевої смерті (РСС) зумовлене не тільки її несподіваним розвитком, але й у першу чергу масовістю. У світі частота РСС складає 3 млн. щорічно, при можливості виживання не більше 1,0 % [4]. Однією з головних та важкодіагностованих нозологічних причин РСС є гостра коронарна недостатність (ГКН).

Особливістю раптової смерті при ГКН є те, що 30-40% від загального числа померлих гинуть у перші десятки хвилин від початку захворювання і приблизно стільки ж на протязі наступних 2 годин [4]. Такий раптовий розвиток викликає підозру на насильницьку смерть та робить дану патологію предметом судово-медичного дослідження.

Специфікою судово-медичної експертизи трупів осіб, що померли раптово, є відсутність медичної документації та часто інформації стосовно обставин смерті, тому встановлення судово-медичного діагнозу ґрунтується тільки на морфологічних даних. Однак через те, що летальний результат настає дуже швидко, макроскопічні зміни в міокарді не встигають розвинути. Тому

діагностика раптової смерті від ГКН є можливою лише за використання додаткових методів дослідження.

Даний стан проблеми зумовлює актуальність пошуку, удосконалення методів діагностики та моніторингу параметрів змін міокарда для розробки об'єктивних критеріїв судово-медичного визначення гострого ішемічного пошкодження (ГП) міокарда.

На сьогодні макроскопічними ознаками ГП при судово-медичному дослідженні трупа є: в'язкий, нерівномірний кровонаповнення міокарда, набухання ішемізованої ділянки, розширення порожнини лівого шлуночка, свіжі тромби в коронарних артеріях, крововилив в атеросклеротичну бляшку, розрив атеросклеротичної бляшки з утворенням клапана, що закриває просвіт судини, розрив атеросклеротичної бляшки з емболією дистальних гілок атероматозними масами [4]. Однак вищевказані критерії недостатньо специфічні та не дозволяють лікарю тільки на їх основі поставити діагноз ГП.

Щодо мікроскопічних ознак, то характерними є наступні: контрактурні пошкодження міофіб-

рил, внутрішньоклітинний міоцитоліз, розпад міофібрил, паретичне розширення капілярів, стаз еритроцитів у судинах, вогнищеві крововиливи, набряк строми, у стінках судин – плазматичне просякнення, набрякання інтими, утворення подушечок [5]. Однак перші зміни в зоні ішемії можна визначити лише через 6-8 годин від її початку.

На сучасному етапі для вирішення даного питання використовують різні додаткові методики: забарвлення гістологічних препаратів залізним гематоксилином за методом Реґо, трихромом – за методами Массона, Лі, PAS-реакція, імуноморфологічний метод Кунса, визначення активності серцевих ензимів, флуоресцентна мікроскопія, мікроспектрофлуометрія. Однак ці методи мають ряд недоліків, до яких можна віднести затрати часу, значну вартість реактивів необхідних для приготування препаратів, складність їх приготування та відсутність кількісних об'єктивних показників, які не залежать від кваліфікованості дослідників та можуть бути багаторазово повторно знову встановлені.

Одним із найкращих методів діагностики ГПП вважається трансмісивна електронна мікроскопія, за допомогою якої можна виявити зміни на субмікроскопічному рівні. Проте даний метод вимагає виготовлення цілої серії дорогіших зрізів, а самі зразки руйнуються під пучком електронів у процесі дослідження, що робить неможливим повторне вивчення того ж зразка.

Одними з оптимальних, на нашу думку, методів діагностики ГПП міокарда в умовах медичного забезпечення обласних бюро судово-медичної експертизи України є методи лазерної поляриметрії [3]. Застосування даних методів дозволяє визначити сукупність об'єктивних фотометричних, поляризаційних, спектральних і кореляційних параметрів оптичних зображень міокарда людини для встановлення гострої коронарної недостатності та диференціації її з іншими патологічними станами [2, 6].

Методи дають масив інформації про оптичні властивості досліджуваних зразків у числових визначеннях, що дозволяє подальше статистичне опрацювання різними методами та з'ясувати діапазон лазерних поляриметричних значень для конкретного методу при різних патологіях [1].

Дані діагностичні методики доповнюють існуючі методи визначення ГПП міокарда й зводять до мінімуму суб'єктивізм людського фактору та значно скорочують час отримання результату, що дозволяє розширити об'єктивну доказову базу для судово-слідчих органів.

Висновки

1. Існуючі методики визначення вогнищ гострого ішемічного пошкодження міокарда морально дещо застарілі та потребують пошуку нових об'єктивних критеріїв діагностики.

2. Найбільш актуальною на даний момент залишається міжпредметна інтеграція для розробки методик діагностики патологічних процесів у біотканинах.

3. Одними із найбільш адаптованих до стану забезпечення обласних бюро судово-медичної експертизи є методи лазерної поляриметрії.

4. Лазерні поляриметричні методи дослідження можуть бути використані для диференційної діагностики патологічних змін тканин.

Література

1. Бачинський В.Т. Поляризаційні образи позаклітинних матриць основних типів біологічних тканин для завдань судової медицини / В.Т. Бачинський // Клін. та експерим. патол. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 6-13.
2. Ванчуляк О.Я. Вейвлет-аналіз фрактальної структури мап еліптичності поляризації лазерних зображень міокарда для діагностики гострої коронарної недостатності / О.Я. Ванчуляк: Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – Випуск 21, Книга 3. – 2012. – С. 470-476.
3. Ванчуляк О.Я. Кореляційний аналіз поляризаційно-неоднорідних лазерних зображень двоприменезаломлюючих структур міокарда для діагностики гострої коронарної недостатності / О.Я. Ванчуляк // Суд.-мед. експертиза. – 2012. – № 6. – С. 30-33.
4. Порсуков Э.А. Современные морфологические критерии внезапной сердечной смерти / Э.А. Порсуков // Суд. мед. експертиза. – 2009. – № 4. – С. 7-11.
5. Резник А.Г. Микроморфология миокарда при диагностике непосредственной причины скоропостижной смерти от ишемической болезни сердца / А.Г. Резник, И.Н. Иванов, М.Д. Мазуренко // Пробл. экспер. в мед. – 2003. – № 2. – С. 13-17.
6. Optical Measurements: Polarization and Coherence of Light Fields / O.V. Angelsky, V.T. Bachinskiy, T.M. Boichuk [et al.] // In the book «Modern Metrology Concerns» edited by Luigi Cocco – ISBN 978-953-51-0584-8 – InTech, May 5, 2012 – P. 263-316.

ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ

В.Д. Мишалов¹, С.В. Козлов⁴, И.В. Иркин¹, А.О. Гаврилюк³, И.А. Федотова

Резюме. В статье освещено современное состояние проблемы диагностики острого ишемического повреждения миокарда. Рассмотрены возможности применения различных дополнительных методов исследования и их эффективность. Учитывая недостатки большинства известных методов диагностики и состояние обеспечения областных бюро судебно-медицинской экспертизы, обоснована необходимость разработки новейших методик исследования патологически измененных биотканей.

Ключевые слова: острое ишемическое повреждение, лазерная поляриметрия, миокард.

DIAGNOSING ACUTE ISCHEMIC MYOCARDIAL INJURY AS AN ACTUAL PROBLEM OF FORENSIC MEDICINE*V.D. Mishalov¹, S.V. Kozlov⁴, I.V. Irkin¹, A.O. Havryliuk³, I.A. Fedotova²*

Abstract. The article highlights the current state of diagnosing the acute ischemic myocardial injury. The possibilities of application of various additional methods of research and their effectiveness have been considered. Taking into consideration the shortcomings of most of the known methods of diagnosing and the state of ensuring the regional bureaus of forensic medical examination, the necessity of the development of new research methods for pathologically changed tissues, has been justified.

Key words: acute ischemic injury, laser polarimetry, myocardium.

¹P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

²Bogomolets National Medical University

³Vinnitsa National Medical University

⁴Dnipropetrovsk Medical Academy

Рецензент – проф. В.Т. Бачинський

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 231-233

Надійшла до редакції 17.11.2014 року

© В.Д. Мішалов, С.В. Козлов, І.В. Іркін, А.О. Гаврилюк, І.А. Федотова, 2014

УДК 615.33:614.31+615.015.8

В.В. Патрабой, Д.В. Ротар

ПРОТИМІКРОБНІ ЗАСОБИ В ПРОДУКТАХ ХАРЧУВАННЯ – НОВА ЗАГРОЗА ФОРМУВАННЮ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У статті обговорені основні напрямки використання протимікробних засобів у харчовій промисловості та наслідки формування антибіотикорезистентного резервуару мікроорганізмів для системи охорони здоров'я. Основний наголос зроблений на відмінностях у контролі за використанням антибіотиків у тваринництві в Європейському Союзі, США та Україні,

а також якістю інформування служб охорони здоров'я про виявлення резистентних штамів мікроорганізмів.

Ключові слова: продукти харчування, протимікробні засоби, мікроорганізми, антибіотикорезистентність.

Відкриття протимікробних засобів у ХХ ст. сприяло зниженню смертності від інфекційних хвороб серед людей. Ветеринарна галузь стала активно впроваджувати протимікробні засоби у тваринництві як лікувальні та профілактичні засоби. Препарати з антимікробними властивостями, які були використані в лікуванні, можуть зберігатися в харчових продуктах із тваринної сировини. Тому важливою є проблема скринінгового виявлення в ній антимікробних залишків. Дослідження продуктів харчування тваринного походження на наявність антибіотиків почалося незабаром після уведення антибактеріальної терапії у ветеринарній медицині [1]. Спочатку це, в основному, був моніторинг їх застосування в молочній промисловості для запобігання проблемам у ферментації молочної продукції, але з початку 1970-х років стали нормуватись і м'ясні продукти [21]. Субтерапевтичні концентрації протимікробних препаратів, як правило, додаються в корми для тварин або джерел питної води як стимулятори росту і є невід'ємною частиною свинарства з початку 1950-х років [11]. Деякі протимікробні засоби, що використовуються для лікування тва-

рин або стимулювання їх росту, у сільському господарстві також використовуються для боротьби з хворобами в людей. Таке застосування антибіотиків призводить до перехресної резистентності в бактерій до протимікробних препаратів, що використовуються в медицині, та виникнення стійких мікроорганізмів, а їх передача від тварин до людини призводить до інфекцій, що тяжко піддаються лікуванню.

Одним із нових шляхів формування резистентних штамів є харчовий. Основною функцією харчових препаратів є продовження терміну придатності і збереження якості продуктів. Більшість традиційних харчових препаратів мають обмежене застосування в зв'язку з рН або хімічною взаємодією з компонентами продукту. Але це не зупиняє застосування протимікробних засобів у харчовій промисловості. Так, через ризик втрати чи псування продуктів виробники використовують різні методи обробки продуктів для знищення мікроорганізмів: від фізичної їх інактивації до додавання хімічних речовин. Протимікробні препарати, у тому числі хімічні дезінфікуючі засоби, що додаються в продукти харчування чи упаков-

© В.В. Патрабой, Д.В. Ротар, 2014

ки, пригнічують ріст або знищують мікроорганізми, які призводять до їх псування. Використовується велика кількість антибіотиків широкого спектра, тому необхідні додаткові дослідження, такі, як вивчення ефективності антимікробних комбінацій і протимікробних препаратів у поєднанні з фізичними методами, крім того, вивчення впливу антибіотиків у їжі на формування стійких штамів мікроорганізмів [6]. Антибіотики застосовуються так широко і так довго, що антибіотикорезистентність стала однією з основних загроз здоров'ю населення, адже може настати час, коли антибактеріальні препарати будуть неактивними відносно будь-яких штамів мікроорганізмів [8].

Тобто, використання таким чином антибіотиків може призвести до формування потенційного резервуару для поширення резистентних бактерій [20]. Як було доведено, бактерії здатні легко обмінюватися генетичною інформацією в навколишньому середовищі, що дозволяє передачу різних механізмів резистентності від однієї бактерії до іншої [13, 14]. Передача генів, що кодують стійкість до антибіотиків фекальних, ґрунтових та водних мікроорганізмів, відбувається через кращу їх стійкість до умов зовнішнього середовища [19]. Тривале застосування та кумуляція антибіотиків потенційно впливають на виникнення резистентності до антибіотиків, на сталість чи рухливість генів, які її кодують. Ряд документів і звітів підтверджує зв'язок між застосуванням антибіотиків у харчовій промисловості та антибіотикорезистентністю в клініці [26].

Антибіотики, що використовуються у тваринництві, можуть потрапляти в навколишнє середовище, зокрема при виробництві антибіотиків, утилізації невикористаних препаратів та контейнерів, а також шляхом застосування відходів матеріалів, що містять ліки. Потрапляння антибіотиків у довкілля буває при аваріях на виробництві, розпиленні часток кормів, а також із рештками тварин і відходами. Багато антибіотиків не повністю всмоктуються в кишечнику, що призводить до екскреції вихідної сполуки та її метаболітів [22]. Практика внесення в ґрунт гною сприяє поширенню антибіотиків у навколишньому середовищі. Вони можуть транспортуватися в підземні води та поверхневі ґрунти [23].

Антибіотики складають групу органічних сполук, що мають широкий спектр функціональних груп, які впливають на їх хімічні властивості, характеризуються гідрофобністю, їх розчинність у воді інколи перевищує 1г/л. Тобто окремі антибіотики здатні легко поширюватись і накопичуватись у середовищі [7, 18].

До 50-х років ХХ ст. інформація про накопичення антибіотиків у природних умовах була обмежена. Так, згідно з дослідженнями ґрунтів, де розміщували рештки тваринницького виробництва, виявлено антибіотики групи тетрациклінів (198 і 7,3 мкг/кг), а в зразках води виявлено антибактеріальний сульфаніламідний препарат сульфадимезин [24]. Наявність антибактеріальних

препаратів у зовнішньому середовищі призводить до постійного їх контакту з мікроорганізмами і сприяє формуванню резистентності.

Велика кількість мікроорганізмів, які живуть у гної, часто стають стійкими до антибіотиків, які застосовуються у тваринництві. Так, у відходах свиней виявили, що 97 % *E.coli* стійких, принаймні до одного із таких антибактеріальних засобів: ампіцилін, хлорамфенікол, канаміцин, стрептомицин, сульфаніламід, тетрациклін [17]. Hellweger et al. [16] виявили, що 71 % *Enterococcus faecalis*, виділених із відходів свинарських ферм, були стійкими до тетрацикліну. У відстійниках відходів тваринництва від 4 до 32 % мікроорганізмів резистентні до тилозину [25]. Ці дані підкреслюють ту проблему, що стосується застосування антибіотиків у сільському господарстві, часто з акцентом на розвиток стійких до антибіотиків бактерій, механізмів переносу генів і наступних ризиків для здоров'я людини. Через збільшення числа стійких штамів було піднято питання про те, що одним із чинників, який призводить до антибіотикорезистентності, є широке застосування протимікробних препаратів у тваринництві [8].

Для встановлення норм вмісту антибіотиків у продуктах є декілька проблем. Перш за все, спектр антибіотиків, які використовуються у тваринництві, є широким та лабільним. Крім того, у багатьох випадках антибіотики піддаються метаболізму або взаємодії з іншими речовинами. Так, більшість із них після споживання тваринами окиснюються, гідролізуються або піддаються глюкуронуванню, зв'язуванню з гліцином або сульфуванню. Такі метаболіти часто більш токсичні, ніж вихідні сполуки. Наприклад, нітрофуран швидко перетворюється в токсичні метаболіти і залишаються стабільними протягом тривалих періодів [10].

По-друге, часто антибіотики знаходяться в продуктах у дуже малій кількості, й у різних країнах існують різні норми, а також для багатьох продуктів не існує встановленого максимального рівня залишків. І нарешті, дуже важливий склад матеріалу, який перевіряється на наявність антимікробних засобів. Регулюючий контроль залишків препаратів у м'ясі, молоці, яйцях або меді, як правило, виконується шляхом аналізу продукції тваринництва. Всі ці продукти, за винятком меду, багаті на білок (від 3 % у молоці, до 20 % у м'ясі), що утруднює виявлення антибіотиків, якщо вони зв'язуються білком. Антибіотики містять значну кількість двовалентних і тривалентних катіонів, що утворюють комплекси з деякими антибактеріальними засобами, збільшуючи їх накопичення в різних тканинах [9].

В Європейському Союзі (ЄС) були прийняті заходи з протистояння цій загрозі. Терапевтичне ветеринарне використання антибіотиків в ЄС регулюється, в основному, Директивою 2001/82/ЄС [12], яка встановлює процедуру авторизації для ветеринарних препаратів. На додаток до терапевтичного застосування, антибіотики викори-

стовуються в субклінічних дозах як стимулятори росту у тваринництві з початку 50-х років. Ця практика призвела до реєстрації збільшення стійкості бактерій до антибіотиків. В Європі, зокрема, використання авопарцину призвело до формування резистентних штамів до важливого в клінічній практиці антибіотика, ванкоміцину, що викликало заклопотаність у зв'язку із селекцією ванкоміцинрезистентних штамів ентерококів у харчовому ланцюзі. Це призвело до заборони використання авопарцину, спочатку в деяких державах-членах, а потім у ЄС у 1997 році. Згодом, у 2006 році, застосування антибіотиків як стимуляторів росту було повністю заборонено в ЄС. У свою чергу, Європейська заборона на використання антибіотиків як стимуляторів росту не призвела до негативних наслідків у тваринництві, а навпаки, була відмічена тенденція до зменшення стійкості мікроорганізмів до антибіотиків. В інших частинах світу, особливо в США, застосування антибіотиків як стимуляторів росту триває. Але в США існує система контролю за ліками і продуктами, яка обмежує застосування медичних препаратів у тваринництві, та створено декілька законодавчих актів, що регламентують їх використання. Крім цього, впроваджена тактика скорочення ризику поширення генів антибіотикорезистентності, що контролює наявність антибіотичних препаратів у кормах.

В Європейському Союзі збором і контролем за застосуванням протимікробних засобів займається організація EURO-ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network). У США контролем резистентності мікроорганізмів займаються Центр з контролю і профілактики захворювань (CDC) та Центр науки в інтересах суспільства (CSPI). На їх основі діє Національна система моніторингу резистентності до антибіотиків (NARMS). У цій країні розроблена база даних таких випадків хвороб, викликаних антибіотикорезистентними бактеріями, що виявлені в продуктах тваринництва, з метою повідомлення співробітників органів охорони здоров'я та громадськості, та для заохочення ретельного відстеження цих спалахів у майбутньому. Каталогізація хвороб харчового походження, пов'язаних із стійкими до антибіотиків мікроорганізмами, є важливим кроком у розумінні зв'язку між застосуванням найпоширеніших антибіотиків у тваринництві та медицині, сприяє вирішенню цієї проблеми [15]. Європейський досвід показує, що є альтернативи практики заборони на використання антибіотиків як стимуляторів росту.

Контролем за застосуванням антибіотиків в Україні займається Державна санітарно-епідеміологічна служба України, яка має у своєму штаті акредитовані лабораторії та працює згідно з Державними санітарними нормами та правилами «Медичні вимоги до якості та безпечності харчових продуктів та продовольчої сировини» [2]. У свою чергу, МОЗ України створено комісію з контролю за раціональним застосуван-

ням антибактеріальних та протівірусних препаратів: наказ МОЗ України № 489/111 від 24.12.2002 р. [5] та наказ МОЗ України від 04.04.2012 № 236 [3], які передбачають організацію контролю та профілактики післяопераційних гнійно-запальних інфекцій, спричинених мікроорганізмами, резистентними до дії антимікробних препаратів. Організовано Науковий центр із моніторингу антибіотикорезистентності мікроорганізмів, що викликають неспецифічні інфекційні захворювання органів дихання [4]. Ці заходи та документи забезпечують контроль за застосуванням антибіотиків у медицині. Проте невирішеним питанням в Україні залишається проблема двостороннього контролю за поширеністю антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів із харчового ланцюга в зовнішнє середовище та спричинення захворюваності в людей.

Отже, узгодження напрямів використання антибіотиків у ветеринарії та медицині має стати ключовим питанням у проблемі подолання антибіотикорезистентності мікроорганізмів. Реєстрація та каталогізація резистентних штамів із харчового ланцюга повинні забезпечити якісне інформування системи охорони здоров'я про спектр антибактеріальних засобів, які варто використовувати з обережністю. Відповідальне використання антибактеріальних засобів важливе для збереження їх терапевтичної цінності.

Література

1. Буценко Л.М. Технології мікробного синтезу лікарських засобів / Л.М. Буценко, Ю.М. Пенчук, Т.П. Пирог. – К.: НУХТ, 2009. – 154 с.
2. Наказ № 1140 від 29.12.2012 «Про затвердження Державних санітарних норм та правил «Медичні вимоги до якості та безпечності харчових продуктів та продовольчої сировини» МОЗ України». – 2013. – режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0088-13#n14>.
3. Наказ № 236 від 04.04.2012 «Про організацію контролю та профілактики післяопераційних гнійно-запальних інфекцій, спричинених мікроорганізмами, резистентними до дії антимікробних препаратів» МОЗ України. – 2012. – режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0912-12>.
4. Наказ № 42/500 від 07.07.2012 «Про створення Наукового центру з моніторингу антибіотикорезистентності мікроорганізмів неспецифічних інфекційних захворювань органів дихання в Україні» МОЗ України, НАМН України. - 2012. - режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/print/dn_20120707_500.html.
5. Наказ № 489/111 від 24.12.2002 «Про створення Комісії з контролю за раціональним використанням антибактеріальних та протівірусних засобів в Україні» МОЗ України, НАМН України. – 2002. – режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=2173>.
6. Aarestrup F.M. Resistance in bacteria of the food chain: epidemiology and control strategies / F.M. Aarestrup, H.C. Wegener, P. Collignon // Expert Review of Antimicrobial Therapy. – 2008. – Vol. 6, № 5. – P. 619-635.
7. Antibiotic resistance in swine-manure-impacted environments / J. Chee-Sanford, S. Maxwell, K. Tsau [et al.] // Antimicrobial Resistance in the Environment – Wiley-Blackwell, 1st ed., 2012. – P. 203-223.
8. Antimicrobial drug resistance in Escherichia coli from humans and food animals, United States, 1950-2002 /

- D.A. Tadesse, S. Zhao, E. Tong [et al.] // Emerging infectious diseases. – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 741-750.
9. Armağan Ö. Overview on liquid chromatographic analysis of tetracycline residues in food matrices / Ö. Armağan // Food Chemistry. – 2011. – Vol. 127, № 11. – P. 197-203.
 10. Broad specificity indirect competitive immunoassay for determination of nitrofurans in animal feeds / J. Li, J. Liu, H.C. Zhang [et al.] // Analytica Chimica Acta. – 2010. – Vol. 678, № 1. – P. 1-6.
 11. Cogliani C. Restricting antimicrobial use in food animals: lessons from Europe / C. Cogliani, H. Goossens, C. Greko // Microbe. – 2011. – Vol. 6, № 6. – P. 274-279.
 12. Directive 2001/82/EC of the European parliament and of the council / Official J. of the European Communities. – 2001. – P. 1-66.
 13. Fate and transport of antibiotic residues and antibiotic resistance genes following land application of manure waste / J.C. Chee-Sanford, R.I. Mackie, S. Koike [et al.] // Journal of Environmental Quality. – 2008. – Vol. 38, № 3. – P. 1086-1090.
 14. Fate and transport of antimicrobials and antimicrobial resistance genes in soil and runoff following land application of swine manure slurry / S.R. Joy, L.S. Bartelt-Hunt, D.D. Snow [et al.] // Environmental Science & Technology. – 2013. – Vol. 47, № 21. – P. 12081-12088.
 15. Halloran J. The overuse of antibiotics in food animals threatens public health / J. Halloran // Consumer union. Policy & action for consumer reports. – 2012. – режим доступу: <https://consumersunion.org/news/the-overuse-of-antibiotics-in-food-animals-threatens-public-health-2/>.
 16. Hellweger F.L. Simple model of tetracycline antibiotic resistance in aquatic environment: accounting for metal coselection / F.L. Hellweger // Journal of Environmental Engineering. – 2013. – Vol. 139, № 6. – P. 913-921.
 17. Jones S.E. Dairy farm age and resistance to antimicrobial agents in *Escherichia coli* isolated from dairy topsoil / S.E. Jones, J.M. Burgos // Current Microbiology. – 2011. – Vol. 62, № 4. – P. 1139-1146.
 18. Joy R.S. Fate of antimicrobials and antimicrobial resistance genes in simulated swine manure storage / R.S. Joy, Xu Li, D.D. Snow // Science of The Total Environment. – 2014. – Vol. 481. – P. 69-74.
 19. Li J. Plasmid-mediated quinolone resistance genes and antibiotic residues in wastewater and soil adjacent to swine feedlots: potential transfer to agricultural lands / J.Li, T.Wang, B.Shaio // Environmental Health Perspectives. – 2012. – Vol. 120, № 8. – P. 1144-1149.
 20. Novais C. Spread of multidrug-resistant *Enterococcus* to animals and humans: an underestimated role for the pig farm environment / C. Novais, A.R. Freitas, E.Silveira // J. of Antimicrobial Chemotherapy. – 2013. – Vol. 68, № 12. – P. 2746-2754.
 21. Pikkemaat M.G. Microbial screening methods for detection of antibiotic residues in slaughter animals / M.G. Pikkemaat // Anal. Bioanal. Chem. – 2009. – Vol. 395, № 4. – P. 893-905.
 22. Residual veterinary antibiotics in swine manure from concentrated animal feeding operations in Shandong Province, China / X. Pan, Z. Qiang, W. Ben [et al.] // Chemosphere. – 2011. – Vol. 84, № 5. – P. 695-700.
 23. Tetracycline resistance genes persist at aquaculture farms in the absence of selection pressure / M. Tamminen, A. Karkman, A. Lõhmus [et al.] // Environmental Science & Technology. – 2011. – Vol. 45, № 2. – P. 386-391.
 24. Spielmeyer A. Simultaneous determination of 14 sulfonamides and tetracyclines in biogas plants by liquid-liquid-extraction and liquid chromatography tandem mass spectrometry / A. Spielmeyer, J. Ahlborn, G. Hamscher // Anal. Bioanal. Chem. – 2014. – Vol. 406, № 11. – P. 2513-2524.
 25. Whitehead T.R. Stored swine manure and swine faeces as reservoirs of antibiotic resistance genes / T.R. Whitehead, M.A. Cotta // Letters in Applied Microbiology. – 2013. – Vol. 56, № 4. – P. 264-267.
 26. Wright G.D. Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic? / G.D. Wright // Current Opinion in Microbiology. – 2010. – Vol. 13, № 5. – P. 589-594.

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА В ПРОДУКТАХ ПИТАНИЯ - НОВАЯ УГРОЗА ФОРМИРОВАНИЮ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ

В.В. Патрабой, Д.В. Ротарь

Резюме. В статье обсуждены основные направления использования противомикробных средств в пищевой промышленности и последствия формирования антибиотикорезистентного резервуара микроорганизмов для системы здравоохранения. Основное ударение сделано на различиях в контроле за использованием антибиотиков в животноводстве в Европейском Союзе, США и Украине, а также качеством информирования служб здравоохранения о выявлении резистентных штаммов микроорганизмов.

Ключевые слова: продукты питания, противомикробные средства, микроорганизмы, антибиотикорезистентность.

ANTIMICROBIAL AGENTS IN FOOD PRODUCTS AS A NEW THREAT OF FORMATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN MICROORGANISMS

V.V. Patraboy, D.V. Rotar

Abstract. In the article there have been discussed the main directions of use of antimicrobial agents in the food industry and the consequences of formation of reservoir of antibiotic resistance of microorganisms for the healthcare system. The main emphasis was made on the differences between the control of use of antibiotics in animal husbandry in the European Union, the USA and Ukraine, as well as the quality of informing healthcare services about detection of resistant strains of microorganisms.

Key words: food product, antimicrobial agents, microorganisms, antibiotic resistance.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 233-236

Надійшла до редакції 07.10.2014 року

Методи дослідження

УДК 577.33:612.135

*М.В. Шаплавський, Т.М. Бойчук, О.В. Гуцул, В.В. Буждиган, П.М. Григоришин,
Л.Ю. Зав'яньський, О.Ю. Микитюк, В.З. Слободян, Л.М. Шинкура*

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОФІЗИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ КРОВІ ТА РОЗРОБКА ЇЇ ФІЗИЧНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ В КОНТЕКСТІ ЕЛЕКТРОМАГНЕТИЗМУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У статті проводиться огляд основних досліджень мікроциркуляції крові, виконаних за плановими НДР кафедри останнього десятиріччя, що висвітлюють біофізичні механізми цього процесу з позицій електромагнетизму крові.

Автори обґрунтовують розробку ряду принципово нових фізичних аналізів крові реологічного змісту, що характеризуються копіюванням умов *in vivo* за реєстра-

ції динаміки електричних та магнітних властивостей складових крові, флуктуаціях, що знаходяться під гормональним контролем і здійснюють функції мікроциркуляції.

Ключові слова: мікроциркуляція крові, фізичні методи аналізу, електромагнетизм.

У першій половині минулого століття був відкритий σ – ефект, тобто відсутність тертя в капілярах. Але згодом його дослідження були практично припинені і в модельних експериментах він не відтворений до цього часу. Слід зауважити, що капіляри займають практично всю довжину серцево-судинного русла $\sim 100\ 000$ км. Отже, була поставлена задача – розшифрувати біофізичні механізми, що здійснюють σ – ефект.

Грунтуючись на фактах біохімічної архітекτονіки від'ємного заряду глікокаліксу всіх клітин, нами сформована гіпотеза біоінертизації, що пояснює механізм руху на всіх рівнях організації біологічної системи. Виходячи з цього, за здійснення НДР проведені теоретичні дослідження кулонівської взаємодії від'ємних зарядів крові та еритроцитів зі стінками капілярів і вен. Виведені теоретичні формули сили взаємодіштовхування та роботи цих сил, що зумовлюють виникнення кінетичної складової руху крові в капілярах та венозній системі [4, 10], була обґрунтована гіпотеза рушійної сили еритроцитів у процесі мікроциркуляції крові [13].

Спираючись на інформацію з ряду природничих та медико-біологічних наук, зокрема на дані морфологічної структури капілярів і розміри молекули гепарину та іонного модуля $\text{Na}^+ \text{HCO}_3^-$ (транспортної форми вуглекислого газу за газообміну), була створена теоретична модель контакту капіляр – еритроцит як дисипативної структури [3].

Основними висновками цього наріжного фрагменту теоретичних досліджень стало наступне:

- швидкість генерування потоку NaHCO_3 у контакті еритроцит – капіляр у десятки разів перевищує швидкість ходу еритроцита через капіляр;
- умови математичного моделювання в галузі теоретичної біофізики механізмів мікроцирку-

ляції мають бути переглянутими із врахуванням формування дисипативних структур на цьому рівні організації біологічної системи;

- динаміка виходу CO_2 є основним показником ефективності мікроциркуляції крові за будь-яких метаболічних флуктуацій. Обмежений ступінь свободи контактуючих від'ємних зарядів, що несуть карбоксильні та сульфгідрильні групи гепарину, глікокаліксів еритроцитів та ендотелію створює умови формування дисипативної структури (структури взаємообміну енергії без теплових втрат). Це, зрештою, зумовлює відсутність тертя, що і пояснює вищезазначений σ – ефект (рис. 1).

Загалом розробка проблеми біофізичних механізмів мікроциркуляції зіштовхнулася з відсутністю адекватних робочій гіпотезі методів дослідження. У цьому контексті був розроблений оптичний метод реєстрації динаміки реакцій тромбоутворення [7]. Динаміка рівноваги системи згортання крові тут розглядається як фактор регуляції реологічних властивостей крові, що базуються на змінах від'ємних зарядів білків і клітин крові. Перші ж дослідження системи згортання крові показали, що в генезі, наприклад, астми терміни реакцій тромбоутворення подовжені, що свідчить, зрештою, про зменшення в'язкості крові за неускладненого перебігу зазначеного захворювання [6]. Такий висновок потребував розробки методу визначення в'язкості крові, що відповідав би вимогам біоінертизації, тобто, відтворенню моделі *in vivo* за вимірювання фізичних параметрів крові.

Згідно з робочою гіпотезою, в основу якої закладені вимоги копіювання умов функціонування крові *in vivo*, було розроблено, зокрема, безелектродні електрофізичні методи аналізу реологічних параметрів крові (електропровідність, в'язкість, заряд та магнітне поле

R_1 і R_2 - радіуси капіляра та еритроцита в середині капіляра, відповідно $3 \cdot 10^{-6}$ та $2,5 \cdot 10^{-6}$ М

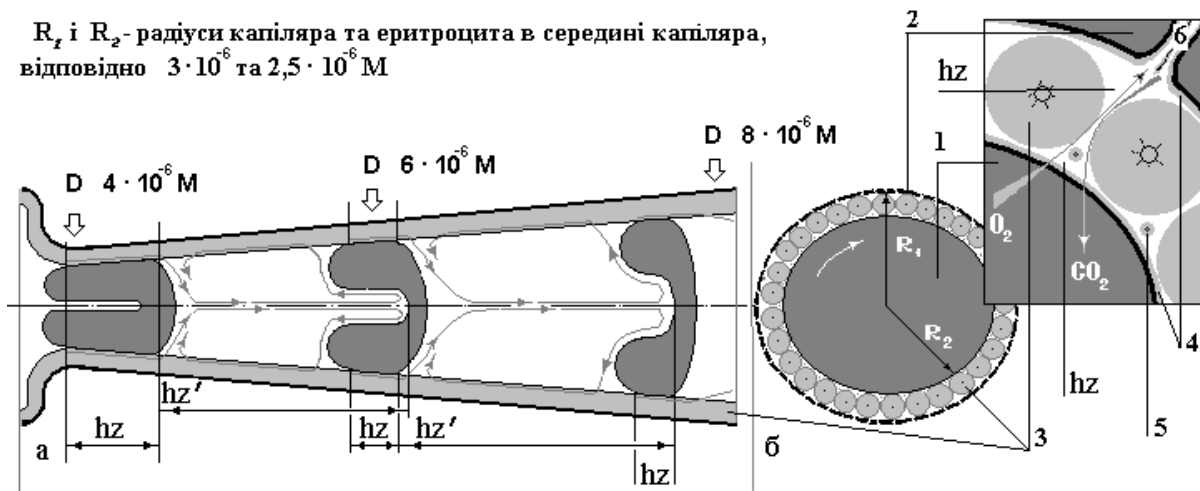


Рис. Архітектура зон від'ємного гіперзаряду (hz) у поздовжньому (а) та поперечному (б) перерізах капіляра за умов мікроциркуляції крові

1 - еритроцит; 2 - ендотелій капіляра; 3 - фібрилярний білок плазми; 4 - глікокалікси; 5 - цуг гідратованого NaHCO_3 ; 6 - зона контакту між ендотеліальними клітинами.

hz - зона контакту еритроцит - плазма - ендотелій капіляра; hz' - конвективна міжеритроцитарна зона з виходом цугу NaHCO_3^- (напрями руху позначені стрілками).

еритроцитів), що базуються на її магніто-електричних властивостях у біоінертному капілярі [5]. Тобто, термін «в'язкість» тут розглядався як інтегральний показник сил притягання в дисипативній структурі крові, за відсутності її електростатичного зчеплення з моделлю капілярів.

На основі закономірностей радіоелектроніки та гідродинаміки виведена формула, за якою розроблена комп'ютерна програма, що автоматично обчислює в'язкість:

$$\eta = K \frac{\Delta p}{v_k}$$

де η – в'язкість; K – калібровочна постійна вимірювального комплексу, Δp – рушійна різниця тиску рідини в капілярі; v_k – ефективна швидкість руху рідин у біоінертному капілярі.

Так, зокрема, вперше була виявлена генетична диференціація в'язкості крові в людей [9]. Цей фрагмент експериментальних досліджень прямо вказує на різке адаптивне зменшення в'язкості крові у хворих на астму за адекватного лікування, тобто неускладненого перебігу захворювання [5]. Таким чином безелектродний метод реєстрації в'язкості крові дозволяє виявити адаптивні зрушення зазначеного параметра при лікуванні астми та диференціювати його генетичні відмінності.

На цьому етапі досліджень вдалося пояснити ряд парадоксів гемодинаміки, що до того часу не мали обґрунтованого трактування. Зокрема зазнав критики загальноприйнятий термін про «периферійний опір крові» [8] і остаточно сформована концепція серцево-судинно-міжклітинного транспорту крові та її складових, що в кінцевому рахунку здійснює енерго- та масообмін на рівні парних міжклітинних каналів.

Робоча гіпотеза, що виникла в ході досліджень в'язкості, як інтегрального показника, вимагала дослідження заряду еритроцитів та їх магнітного поля. Загалом технічне рішення таких завдань було поставлено при конструюванні вимірювального комплексу реологічних параметрів крові [5].

Елементарна залежність добротності та електропровідності дозволяє одержати дані електропровідності крові і плазми поза механічним контактом з електродами.

Різниця цього показника в крові та її плазмі, при уведенні в програму даних клінічних досліджень крові, дозволила автоматично обчислити природний заряд еритроцита [2], що визначений вперше відповідно до виведеної на основі закономірностей фізичної та біологічної хімії формули:

$$|e|Z_{ep} = - [s_{kp} - (1 - k)s_{n\lambda}] / n_{ep} m^+,$$

де $|e|Z_{ep}$ – абсолютний заряд еритроцита в Кулонах; s_{kp} – електропровідність крові; k – показник гематокриту; n_{ep} – вміст еритроцитів; m^+ – рухливість основних катіонів плазми (Na^+ і K^+).

Виявилось, що середній заряд еритроцита в нативній крові сягає порядку $|e|Z_{ep} = - 3,19 \times 10^{-10}$ Кл, або в ефективних некомпенсованих електронах $Z_{ep} = - 2,0 \times 10^9$.

У цьому ж дослідженні одним із наріжних завдань технічного рішення комплексу було створення умов термінової реєстрації зміни вищезазначених реологічних показників в умовах моделі функціонуючої системи крові за дії внутрішніх та зовнішніх вірогідних регуляторів. Так, при додаванні в капсулу соленоїда близької до фармакологічної дози адреналіну, що відповідає його розведенню на об'єм циркулюючої крові ($166 \cdot 10^{-7}$ г), спостерігався феномен втрат добротності цільної крові – зростання електропровідності.

Таким чином, прямим вимірюванням заряду еритроцита підтверджено виявлене нами раніше його зростання за дії катехоламінів у біоінертних умовах при використанні опосередкованого методу [12]. Так було спростовано пануюче до цих пір у біофізиці уявлення про постійність заряду еритроцитів.

Останнім етапом планових НДР кафедри стало дослідження магнітного поля еритроцитів. Тут взаємодія оптимального за енергією магнітного поля соленоїда з магнітним полем еритроцитів і лягла в основу компенсаційної схеми програмного розрахунку конкретних параметрів електромагнетизму червоних кров'яних тілець. Розрахунок проведено за формулою, де ($\Phi_{рез}$) - магнітний потік еритроцитів, L - індуктивність першого соленоїда, а $I_{рез}$ - струм за умов резонансу капілярного соленоїда:

$$\Phi_{рез} = L \cdot I_{рез}$$

Так спростовано переконання про неможливість вимірювання магнітного поля еритроцитів. Його параметри наступні: магнітний потік $\Phi_{ep} = 124,4 \cdot 10^{-9} \text{ Вб}$; магнітна індукція $B_{ep} = 1,1 \cdot 10^{-3} \text{ Тл}$.

Висновки цього фрагменту досліджень наступні:

- електронний вимірювальний комплекс реологічного стану крові забезпечує реєстрацію магнітного поля еритроцитів із визначенням його конкретних параметрів;

- магнітне поле еритроцитів фізично спряжене з їх зарядом і зазнає гормональної регуляції;

- вимірювальний комплекс дозволяє реєструвати в одній пробі крові (1 мл) всі параметри електромагнетизму цієї тканини (в емпіричному змісті - реологічні показники).

Деталізація біофізичного змісту електромагнетизму еритроцитів, висвітлена нами раніше [1], експериментально підтвердила блискучі здогадки А.Л. Чижевського про роль електричного і магнітного полів еритроцитів у формуванні архітектоники потоку крові в судинах *in vivo* [11].

Тепер неважко зробити висновок, що диригентом електромагнетизму крові за фізіологічних флуктуацій швидкості мікроциркуляції є регульований заряд еритроцитів. Фізичний взаємозв'язок параметрів електромагнетизму крові, його біологічний, клінічний зміст будуть незабаром висвітлені нами в друці. Тут слід лише зауважити, що в'язкість не регулює швидкості гемодинаміки, її регулює те, що регулює в'язкість - біологічні агенти. Її кінематична складова блокує турбулентний рух у гемодинаміці, рух, що може чинити опір. Рідкокристалічна структура крові тут розкладається за нормальних змін її вмісту.

Сучасні досягнення молекулярної біофізики, біохімічної фізики, квантової медицини, прямо вказують на те, що давно визрів стратегічний напрям розвитку біології і медицини, який має розкрити електромагнетизм як основу квантової дисипативної термодинамічної конструкції, що запрограмована генетично і є носієм життя.

Охороноздатність вищезначеного напрямку наукових досліджень, складають три авторські свідоцтва, 11 патентів, з яких три є патенти України. Результати досліджень в основному висвітлюють дві монографії, 38 статей та 44 повідомлення наукових форумів. Опубліковано чотири інформаційні листи, до Реєстру галузевих нововведень подані матеріали на чотири нововведення.

Перспективи подальших досліджень. Планується розробка нових досліджень біологічних об'єктів з позицій електромагнетизму як функціональної основи динаміки біологічних систем. Клінічна апробація методів.

Література

1. Біофізична природа магнітного поля еритроцитів / Т.М. Бойчук, М.В. Шаплавський, В.З. Слободян [та ін.]. - Бук. мед. вісник. - 2012. - Т. 16, № 3 (63), ч. 1. - С. 16-20.
2. Вимірювання добротності в біометрії крові / Т.М. Бойчук, М.В. Шаплавський, В.М. Коновчук [та ін.]. - Бук. мед. вісник. - 2011. - Т. 15, № 4 (60). - С. 129-132.
3. Генерація гідрат-аніонів HCO_3^- як базовий фізико-хімічний процес дисипативної структури контакту еритроцит - капіляр / М.В. Шаплавський, І.К. Владковський, В.П. Пішак, О.Ю. Микитюк. - Бук. мед. вісник. - 2004. - Т. 8, № 3. - С. 181-185.
4. Електрорушійна сила судин / М.В. Шаплавський, Л.Ю. Зав'яньський, М.Ю. Коломоєць [та ін.]. - Бук. мед. вісник. - 2003. - Т. 7, № 3. - С. 3-7.
5. Електрофізичний метод визначення в'язкості крові в аналізі змін мікроциркуляції / В.В. Буждиган, О.В. Слободян, М.В. Шаплавський, О.Ю. Микитюк: матеріали за IV Міжнародна научно-практическа конференція ["Образование и наука на 21 от век - 2008"]. - София: БялГРАД-БГ. - 2008. - Т. 9. - С. 24-29.
6. Оптичний аналіз тромбоутворення в контексті адаптивних реакцій мікроциркуляції крові / М.В. Шаплавський, В.П. Пішак, В.В. Буждиган, О.В. Слободян. - Бук. мед. вісник. - 2008. - Т. 12, № 1. - С. 170-172.
7. Оптичні методи дослідження згортання крові / М.В. Шаплавський, М.С. Гавриляк, П.М. Григоришин [та ін.]. - Бук. мед. вісник. - 2004. - Т. 8, № 4. - С. 168-174.
8. Парадокс гемодинаміки у світлі теорії біоінертизації / М.В. Шаплавський, В.П. Пішак, М.Ю. Коломоєць [та ін.]. - Бук. мед. вісник. - 2007. - Т. 11, № 1. - С. 148-150.
9. Пат. UA 35766 Україна, МПК(2006)A61B 5/00. Безелектродний спосіб автоматизованого вимірювання в'язкості біологічних рідин / М.В. Шаплавський, В.П. Пішак, О.В. Слободян, П.М. Григоришин : заявник та патентовласник БДМУ. - № u200802926; заявл. 06.03.2008; опубл. 10.10.2008, бюл. № 19.
10. Робота електростатичних сил ендотелію капілярів та еритроцитів / Л.Ю. Зав'яньський, К.Б. Тимочко, М.В. Шаплавський [та ін.]. - Клін. та експерим. патол. - 2004. - Т. III, № 1. - С. 28-32.
11. Чижевский А.Л. Электрические и магнитные свойства эритроцитов / А.Л. Чижевский. - К.: Наукова думка, 1973. - 94 с.
12. Шаплавський М.В. Біоінертизація як біологічна функція / Микола Володимирович Шаплавський. - Чернівці: Прут, 1996. - 184 с.
13. Шаплавський М.В. Гіпотеза рушійної сили еритроцитів у процесі мікроциркуляції / Микола Володимирович Шаплавський. - Бук. мед. вісник. - 1998. - № 2. - С. 196-200.

**ИССЛЕДОВАНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ
И РАЗРАБОТКА ЕЕ ФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА В КОНТЕКСТЕ
ЭЛЕКТРОМАГНЕТИЗМА**

*Н.В. Шаплавский, Т.Н. Бойчук, О.В. Гуцул, В.В. Буждыган, П.М. Григоришин,
Л.Ю. Завянский, О.Ю. Микитюк, В.З. Слободян, Л.М. Шинкура*

Резюме. В статье приведен обзор основных исследований микроциркуляции крови, выполненных по плановым НИР кафедры, где представлены биофизические механизмы этого процесса, основанные на свойствах электромагнетизма крови.

Авторы аргументировали разработку ряда принципиально новых физических анализов крови реологического смысла, основанные на копировании условий *in vivo* при регистрации динамики электрических и магнитных свойств составляющих крови, флуктуациях, находящихся под гормональным контролем и осуществляющих функции микроциркуляции.

Ключевые слова: микроциркуляция крови, физические методы анализа, электромагнетизм.

**STUDY OF BIOPHYSICAL MECHANISMS OF BLOOD MICROCIRCULATION AND
DEVELOPMENT OF PHYSICAL METHODS OF ITS INVESTIGATION FROM THE
STANDPOINT OF ELECTROMAGNETISM**

*M.V. Shaplavs'kyi, T.M. Boichuk, O.V. Gutsul, V.V. Buzhdygan, P.M. Hrygoryshyn,
L.Yu. Zavyansky, O.Yu. Mykytiuk, V.Z. Slobodian, L.M. Shynkura*

Abstract. The paper provides a review of main results of the investigation of blood microcirculation conducted in accordance with the last decade's scheduled research studies concerning biophysical mechanisms of blood microcirculation from point of view of its electromagnetic properties.

The authors provide argumentation for development of principally new physical analyses of blood with the stress on its flow properties. Their approach is based on reproduction of *in vivo* conditions with recording of the change of electrical and magnetic properties of blood formed elements, their fluctuations under conditions of hormone control and free blood microcirculation.

Key words: Blood microcirculation, physical methods of analysis, electromagnetism.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 237-240

Надійшла до редакції 20.05.2014 року

Методи лікування

УДК 616-089.168.1-06:616-001.4-002.3-039.71

І.В. Шкварковський, Т.В. Антонюк

ПОЄДНАНЕ ВИКОРИСТАННЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ КАВІТАЦІЇ ТА ВАКУУМНОЇ ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Розроблено новий метод лікування хворих із гострими гнійно-некротичними процесами з використанням методу ультразвукової кавітації та вакуумної терапії. Метою роботи було вивчення поєданого впливу ультразвукової кавітації та вакуумної терапії на

перебіг ранового процесу. Метод доповнює комплексне лікування хворих із тяжкими гнійно-некротичними процесами м'яких тканин.

Ключові слова: гострі гнійно-некротичні процеси, вакуумна терапія, ультразвукова кавітація.

Вступ. Гострі гнійно-некротичні процеси м'яких тканин (абсцеси, флегмони, карбункули, нагноєння післяопераційних ран, нагноєні гематоми) належать до категорії хірургічної патології, яка має критично високі рівні захворюваності, схильність до генералізації та рецидивного перебігу [3]. Щорічно в країнах СНД реєструється близько 5 млн. хворих із гнійно-запальними захворюваннями. У сучасному світі гострі гнійно-запальні процеси виявляються у 35-40 % пацієнтів хірургічного профілю, післяопераційні гнійні ускладнення – у 30 %, у 7-50 % померлих у стаціонарі ці захворювання були основною причиною смерті. Ускладнення, які супроводжують гнійно-некротичні процеси, збільшують показники летальності, обсяг витрат на лікування, кількість додаткових діб, проведених у стаціонарі [4].

Більшість гострих гнійно-некротичних процесів шкіри і м'яких тканин обмежені і легко піддаються лікуванню, яке полягає тільки в місцевому хірургічному втручанні, без використання антибактеріальних препаратів. Інші варіанти перебігу гнійно-некротичних процесів є небезпечними для життя і вимагають максимально швидкої діагностики, термінового оперативного втручання та проведення раціональної антибактеріальної терапії. Більшу частину гострих гнійно-некротичних процесів становлять захворювання м'яких тканин, які все частіше спостерігаються у вигляді поширених форм. Великі флегмони призводять до розвитку сепсису, а неефективне місцеве лікування інфекції – до великої втрати м'яких тканин, істотно впливає на якість життя і вимагає складних реконструктивних пластичних операцій [1].

Поширеність гострих гнійно-некротичних процесів, нові штами мікроорганізмів та мікробних асоціацій, стійких до антибіотикотерапії, несприятливі результати лікування гнійних ран, пов'язані із тривалими термінами загоєння ранового процесу й септичними ускладненнями диктують необхідність пошуку нових методів хірургіч-

ного лікування. Тому для лікування ран досліджуються методи, засновані на різних фізичних явищах (обробка ран низькочастотним ультразвуком, вакуумна терапія, кріотерапія, гіпербарична оксигенація і застосування лазерів) [5].

Вакуумна терапія знаходить все більш широке застосування в комплексному лікуванні гнійних ран. Лікувальний ефект досягається створенням постійного негативного тиску по всій поверхні рани. При цьому відбувається активне видалення продуктів некротичного розпаду і надмірного ранового ексудату, у тому числі речовин, що уповільнюють загоєння рани [7].

Вагоме значення має збереження вологості поверхні рани, що стимулює ангіогенез і підсилює фібриноліз. Створюються умови для швидкої елімінації мікробного фактора з вогнища запалення. Зниження локального інтерстиціального набряку тканин, зниження міжклітинного тиску, посилення місцевого лімфообігу і транскapілярного транспорту покращує живлення тканин і збільшує швидкість формування грануляційної тканини, а поліпшення перфузії ранового ложа додатково сприяє деконтамінації рани [5].

При обробці ран ультразвуком виникають кавітаційні процеси, завдяки яким відбувається дезінфекція рани в глибині, вимивання фібрину і виділень з тяжкодоступних ділянок рани. Ультразвук має виражену бактерицидну і бактериостатичну дію на збудників ранової інфекції, знижує їх антибіотикорезистентність, стимулює внутрішньоклітинний біосинтез і регенераторні процеси в рані, сприяє розширенню капілярів у грануляційній тканині, поліпшує мікроциркуляцію. Крім того, має властивість посилювати дію лікарських засобів, що застосовуються для місцевого лікування ран [8].

Бактерицидний ефект зумовлений uszkodжуючою дією ультразвукової хвилі на мікробну клітину, підвищенням температури в озвучуваному середовищі. Вплив низькочастотного ультразвуку на тканини призводить до активації синтезу

протеїнів фібробластами і факторів росту макрофагами [1].

Ультразвукова кавітація має низку переваг: проведення мінімально інвазивної обробки рани – щадна некректомія, глибока дезінфекція рани завдяки бактерицидній дії ультразвуку в поєднанні з активним дрениванням рани, очищення та загоєння рани в більш короткий термін, безболісність і мінімальна втрата часу на обробку, проведення стаціонарного й амбулаторного лікування завдяки мобільності використовуваного обладнання [4].

Мета дослідження. Поліпшити результати хірургічного лікування гострих гнійно-некротичних процесів м'яких тканин шляхом використання вакуум-кавітаційної санації із застосуванням антисептика та розчину сорбенту.

Матеріал і методи. На базі хірургічного відділення № 1 КМУ "Лікарня швидкої медичної допомоги" м. Чернівці проведено лікування 102 осіб з гострими гнійно-некротичними процесами м'яких тканин. Всіх пацієнтів розподілено на дві основні групи та групу контролю. Група I, що включала в себе 36 (35,29 %) пацієнтів, яким проводили ультразвукову кавітацію рани з вакуумною терапією та заливкою антисептиком "Октенісепт" у розведенні 1:1 0,9 % розчином хлориду натрію, та II група, що включала в себе 34 (33,34 %) пацієнти, яким проводили ультразвукову кавітацію рани з вакуумною терапією та заливкою розчином сорбенту "Полісорб МП" (12 гр), що розчиняли в 200 мл 0,9 % розчину хлориду натрію. У групі контролю було 32 (31,37 %) пацієнти, яким проводили лікування за загальноприйнятими методиками згідно зі стандартами та протоколами ведення хворих з відповідною нозологією.

При порівнянні розподілу пацієнтів основних та контрольної групи за статтю та віком виявлено, що міжгрупові відмінності є незначними. Чоловіків було 46 (45,10 %), жінок – 56 (54,90 %), хворі були переважно працездатного віку (49,8±17,74).

При аналізі розподілу пацієнтів за нозологічними формами привертає увагу те, що більшість осіб лікувалися з приводу абсцесів різної локалізації – 51 (49,98 %), флегмони стегна – 16 (15,68 %) та карбункулів – 11 (10,78 %). У 7 (6,86 %) осіб була флегмона тулуба, 6 (5,88 %) пацієнтів – з нагноєнням післяопераційної рани, у 5 (4,90 %) пацієнтів – нагноєння гематоми, 4 (3,92 %) – з флегмоною гомілки і по 1 (0,98 %) пацієнту – з флегмоною стопи та флегмоною передпліччя.

При аналізі тривалості захворювання до моменту звернення по медичну допомогу виявлено, що в контрольній групі цей показник становив 7,8±4,17 доби, у I групі – 7,4±4,22 доби, у групі II – 7,5±4,28 доби. Раннє звернення по медичну допомогу пацієнтів зумовлене виразністю клінічної картини захворювання, наявністю місцевого гострого больового синдрому, набряку, гіперемії,

підвищення температури тіла, ознак загальної інтоксикації організму.

При надходженні всім пацієнтам було проведено оперативне лікування. Розкриття та дренивання гнійника виконано у 85 (83,30 %) пацієнтів, розкриття та дренивання декількох гнійників – у 7 (6,86 %) пацієнтів, розкриття та висічення карбункула проведено у 10 (9,80 %) осіб.

Традиційне консервативне лікування, яке проводили хворим, включало такі лікарські засоби: інфузійну терапію вазоактивних препаратів, нікотинову кислоту та її похідні, реокоректори, антикоагулянти та антиагреганти, спазмолітичні препарати, вітаміни А, С, Е, групи В, біологічні стимулятори, анаболічні стероїдні препарати, антагоністи іонів кальцію, кокарбоксілазу, АТФ, десенсибілізуювальні препарати, сечогінні, проти-запальні, серцеві та препарати для корекції ліпідного обміну. Антибактеріальні засоби призначали з урахуванням чутливості до них мікроорганізмів. При больовому синдромі призначали ненаркотичні анальгетики та за необхідності – наркотичні препарати. Хворим контрольної групи щоденно виконували перев'язки із застосуванням різних розчинів та мазей.

Усім пацієнтам основних підгруп, окрім вищеприписаного консервативного лікування, проводили ультразвукову кавітацію та вакуумну терапію із заливкою ран антисептиком або сорбентом. Застосовували спосіб лікування гнійної рани кавітаційно-вакуумним методом за розробленою методикою (патент України на корисну модель № 73129, опублікований 10.09.2012, Бюл № 17).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою програм "Microsoft Excel" і "Statistica 6.0". При цьому виконували обчислення середніх величин (M), їх середнього квадратичного відхилення (m), відмінність у показниках вважали достовірною при $p > 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. У контрольній групі пацієнтів лікування передбачало загальноприйнятій комплекс, який застосовується у хворих із гнійно-некротичними процесами м'яких тканин.

У групі I, після розкриття та дренивання гнійного вогнища, на другу добу видаляли дренажі і тампони, проводили заливку порожнини гнійника препаратом "Октенісепт" у розведенні 1:1 0,9 % розчином хлориду натрію і обробляли рану низькочастотним ультразвуком (апарат хірургічний ультразвуковий для санації біологічних об'єктів УРСК 7Н-22) з резонансною частотою 26,5 кГц і потужністю 0,2 Вт/см. Тривалість процедури залежала від розміру ранової поверхні і в середньому становила 1 хв на 1 см². Рану повторно промивали розчином антисептика, після чого в ній розташовували змодельовану до її форми та розміру поролонуву губку (розмір пор 500-1500 мікрметрів) з перфорованим дренажем всередині губки. Дренаж виводили через окремий розтин шкіри на віддаленні від країв рани та фік-

сували кисетним швом, що дозволяло краще герметизувати порожнину. Рану закривали ззовні клейкою плівкою для досягнення повної герметичності. Зовнішній кінець дренажу під'єднували до вакуумного пристрою (Аспиратор хирургический ЭЛЕМА-Н-АМ-1), що дозволяло підтримувати від'ємний тиск на рівні 0,7-1,0 атм. З метою кращої санації рани проводили заливку антисептика в наступні дві доби, без розгерметизації системи, на 60 хв із подальшою 23-годинною аспірацією.

У групі II, після операційного лікування, на другу добу видаляли дренажі і тампони, проводили заливку порожнини сорбентом "Полісорб МП" (12 грам), який розчиняли в 200 мл 0,9 % розчину хлориду натрію і виконували обробку рани низькочастотним ультразвуком з резонансною частотою 26,5 кГц і потужністю 0,2 Вт/см, тривалість процедури залежала від розміру ранової поверхні і в середньому становила 1 хв на 1 см². Рану повторно промивали розчином сорбенту. Після цього в рані розташовували змодельовану до її форми та розміру поролонову губку (розмір пор 500-1500 мікрметрів) з перфорованим дренажем всередині губки. Дренаж виводили через окремий розтин шкіри на віддаленні від країв рани та фіксували кисетним швом, що дозволяло краще герметизувати порожнину. Рану закривали ззовні клейкою плівкою для досягнення повної герметичності. Зовнішній кінець дренажу під'єднували до вакуумуючого пристрою, що дозволяло підтримувати від'ємний тиск на рівні 0,7-1,0 атм. З метою кращої санації рани проводили заливку розчином сорбенту в наступні дві доби, без розгерметизації системи, на 60 хв із подальшою 23-годинною аспірацією.

Повторні сеанси ультразвукової кавітації та вакуумної терапії проводили через три доби. Кількість сеансів залежала від тяжкості процесу, розміру рани, кількості некротично змінених тканин, кількості виділеного ексудату.

У групі I вдалося обмежитися двома або трьома сеансами ультразвукової кавітації та вакуумної терапії – 18 (17,64 %) та 14 (13,72 %) відповідно. У групі II очищення ран відбувалося за два сеанси у 8 (7,84 %) пацієнтів, за три – у 21 (20,58 %) та за чотири – у 5 (4,90 %) пацієнтів. На нашу думку, краще очищення рани в групі I пов'язано з використанням антисептика, що додатково зменшувало мікробну контамінацію рани, 1 (0,98 %) пацієнтові вдалося очистити рану за один сеанс, чого не відзначали в групі II. Застосовували не більше чотирьох сеансів ультразвукової кавітації та вакуумної терапії і лише в 1 (0,98 %) випадку було проведено шість сеансів у пацієнта з великими флегмонами обох стегон.

У післяопераційному періоді досліджували інтенсивність больового синдрому, термін очищення рани, кількість та характер ранового ексудату, наявність перипроцесу (набряк, гіперемія), наявність та характер грануляцій, епітелізацію, швидкість загоєння рани, динаміку кількості мікробних тіл у біоптаті рани, мазки-відбитки рано-

вих поверхонь, тривалість післяопераційного ліжко-дня.

За результатами клінічних спостережень визначено, що хворі, яким проводили вакуумкавітаційну обробку рани за розробленою методикою, вже після одного сеансу відмічали вщухання болю, зниження температури тіла, нормалізацію сну й апетиту. У контрольній групі ці показники стабілізувалися лише на 5-7-му добу стаціонарного лікування.

Зменшення перефокального набряку та гіперемії шкіри навколо рани відзначали в більшості пацієнтів основних груп – 31 (30,38 %) пацієнтів в I групі і 28 (28,42 %) осіб у II групі, до 3-ї доби лікування. При цьому ознаки перифокального набряку в контрольній групі зберігалися на третю добу в усіх пацієнтів ($p < 0,05$) і тільки на 6-7-му добу зникали у 24 (23,56 %) пацієнтів. Ознаки лімфангоїту і лімфаденіту зникали у всіх осіб основних груп на 3-тю добу проведеної терапії, при цьому в контрольній групі дані явища зникали на 5-ту добу.

Інтенсивність больового синдрому визначалася за Цифровою Рейтинговою Шкалою (Numerical Rating Scale, NRS) [6]. При надходженні цей показник у середньому становив $8,6 \pm 0,81$ бала в I групі, $8,5 \pm 0,86$ бала – у II групі. У контрольній групі інтенсивність больового синдрому в першу добу становила $8,6 \pm 0,66$, що достовірно не відрізнялися від показників основних груп ($p > 0,05$). На 5-6-ту добу в контрольній групі даний показник становив $6,8 \pm 0,97$ бала, у групі I – $4,6 \pm 1,40$ бала, у II групі – $5,4 \pm 0,88$, що достовірно нижче показника контрольної групи ($p < 0,01$). На 8-9-ту добу в контрольній групі даний показник становив $4,9 \pm 1,33$ бала, у групі I – $2,5 \pm 0,87$ бала, у II групі – $2,8 \pm 1,05$, що достовірно нижче показника контрольної групи ($p < 0,01$). На 12-14-ту добу в контрольній групі даний показник становив $3,5 \pm 1,35$ бала, у групі I – $1,1 \pm 0,38$ бала, у II групі – $1,7 \pm 0,60$, що достовірно нижче показника контрольної групи ($p < 0,01$).

Очищення рани від некротичних тканин відбувалося після одного-двох сеансів ультразвукової кавітації та вакуумної терапії в I групі, що відповідало в середньому $5,7 \pm 0,35$ доби, у II групі після проведення двох-трьох сеансів – $7,2 \pm 0,44$ доби. У контрольній групі очищення відбувалося тільки на $9,7 \pm 0,63$ доби ($p < 0,05$). Виділення ранового ексудату зменшувалося на 50 % на $2,4 \pm 0,58$ доби в I групі і на $3,6 \pm 0,48$ доби в II групі, що було достовірно менше показника контрольної групи – $6,4 \pm 0,46$ доби ($p < 0,05$). Зміна характеру виділюваного від гнійного до серозного проходила в середньому до $2,6 \pm 0,47$ доби у пацієнтів I групи, до $3,8 \pm 0,61$ доби – у пацієнтів II групи. У контрольній групі цей показник становив – $5,6 \pm 0,53$ доби, що достовірно вище основної групи ($p < 0,05$).

У пацієнтів I групи середній термін появи грануляційної тканини становив $2,6 \pm 0,36$ доби, а початок крайової епітелізації – $3,2 \pm 0,44$ доби, у

пацієнтів II групи грануляційна тканина з'являлася на $3,4 \pm 0,38$ доби, початок крайової епітелізації – на $4,3 \pm 0,54$ доби. Дані показники були достовірно ($p < 0,05$) вищими в контрольній групі – $5,7 \pm 0,51$ доби і $6,9 \pm 0,54$ доби відповідно.

Динаміка кількості мікробних тіл у рані пацієнтів основної групи I, яку визначали в Lg КУО/мл ексудату, показала, що вихідний рівень обсіменіння ран становив $8,4 \pm 0,15$ Lg КУО/мл, на 5-6-ту добу – $5,1 \pm 0,20$ Lg КУО/мл, на 8-9-ту добу – $3,3 \pm 0,18$ Lg КУО/мл, на 12-14-ту добу – $1,4 \pm 0,18$ Lg КУО/мл. У II групі вихідний рівень обсіменіння ран становив $8,3 \pm 0,27$ Lg КУО/мл, на 5-6-ту добу – $6,1 \pm 0,61$ Lg КУО/мл, на 8-9-ту добу – $4,3 \pm 0,45$ Lg КУО/мл, на 12-14-ту добу – $2,8 \pm 0,64$ Lg КУО/мл. При цьому вихідний показник обсіменіння післяопераційної рани мікрофлорою достовірно не відрізнявся в контрольній групі – $8,4 \pm 0,56$ Lg КУО/мл ($p > 0,05$). Показники були достовірно вищими в контрольній групі на 5-6-ту добу – $7,1 \pm 0,61$ Lg КУО/мл ($p < 0,01$), на 8-9-ту добу – $6,7 \pm 0,45$ Lg КУО/мл ($p < 0,01$), на 12-14-ту добу – $3,9 \pm 0,64$ Lg КУО/мл ($p < 0,01$) відповідно.

Результати цитологічних досліджень показали, що застосування вакуум-кавітаційної санації сприяло зменшенню в мазках-відбитках ран кількості клітин, що визначають гостру фазу запалення (нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів) і збільшенню кількості клітин, що формують репаративні процеси (макрофагів, фібробластів, полібластів). Так, в основних групах вже на 2-3-тю добу відзначено достовірне ($p < 0,05$) зменшення вмісту нейтрофільних гранулоцитів і лімфоцитів, на 4-5-ту добу – усіх клітин гострофазного запалення ($p < 0,05$). І навпаки, вже на 4-5-ту добу лікування відмічено помітне ($p < 0,05$) збільшення відносно кількості фібробластів і полібластів, на 5-6-ту добу – полібластів ($p < 0,01$).

Рана загоювалася переважно вторинним натягом або внаслідок накладання вторинних швів. У контрольній групі у 25 (24,50%) пацієнтів рани загоювалися вторинним натягом, у 7 (6,86 %) – були накладені вторинні шви. У I та II групах вторинним натягом загоювалися рани в 7 (6,86 %) та 10 (9,80 %) пацієнтів відповідно, вторинні шви були накладені 29 (28,42 %) і 24 (23,56 %) пацієнтам відповідно.

Швидкість загоєння рани визначали за методикою Л.Н. Попової [2], що в контрольній групі становила 1,2 % протягом 5-6 діб, 2,8 % – на 8-9-ту добу, 3,4 % – до повного загоєння рани. У I групі швидкість загоєння рани на 5-6-ту добу становила 3,2 %, на 8-9-ту добу – 3,8 %, 4,2 % – до повного загоєння рани. У групі II швидкість загоєння рани становила 3,1 % протягом 5-6 діб, 3,4 % – на 8-9-ту добу, 3,8 % – до повного загоєння рани.

Середній ліжко-день у контрольній групі становив $17,8 \pm 7,69$ доби, у I групі – $9,8 \pm 4,64$ доби, у групі II – $12,2 \pm 3,20$ доби.

Висновки

1. Використання запропонованого способу – ефективний засіб у комплексному лікуванні хворих із гострими гнійно-некротичними процесами різної етіології, що може бути рекомендований для використання практичними лікарями.

2. Ультразвукова кавітація та вакуумна терапія добре переносяться хворими, побічні ефекти при застосуванні мінімальні. Вакуум-кавітаційна санація може використовуватися на будь-якій стадії ранового процесу.

3. Застосування методу сприяло більш швидкому очищенню рани, зменшенню мікробної контамінації, зменшенню площі ранової поверхні, пришвидшенню розвитку грануляційної тканини і процесу епітелізації.

4. Використання розробленого методу лікування гострих гнійно-некротичних процесів дозволило скоротити термін стаціонарного лікування на 5-8 діб.

Перспективи подальших досліджень. Вивчити патогістологічні зміни тканин після вакуум-кавітаційної санації в експерименті на тваринах.

Література

1. Арефьев В.А. Метод ультразвуковой кавитации в комплексном хирургическом лечении гранулирующих ран / В.А. Арефьев, Л.А. Анищенко, Р.А. Агеев // Кліні. хірургія. – 2009. – № 11-12. – С. 4-6.
2. Кутовой А.Б. Лечение гнойных ран с использованием вакуум-терапии / А.Б. Кутовой, С.О. Косильников, С.А. Тарнопольский // Кліні. хірургія. – 2011. – № 6 (819). – С. 51-61.
3. Светухин А.М. Физические методы воздействия на течение раневого процесса в гнойной хирургии / А.М. Светухин, В.О. Цветков // Избранный курс лекций по гнойной хирургии. – М.: Миклош, 2007. – С. 51-64.
4. Ультразвуковая кавитация гнойных ран / Е.Д. Хворостов, С.А. Морозов, Ю.Б. Захарченко [та ін.] // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 2.1 (33). – С. 64-66.
5. Expedited wound healing with noncontact, low-frequency ultrasound therapy in chronic wounds: a retrospective analysis. / S.J. Kavros, DA. Liedl, A.J. Boon [et al.] // Adv. Skin. Wound Care. – 2008. – № 21 (9). – P. 416-423.
6. Fraccalvieri M. Patient's pain feedback using negative pressure wound therapy with foam and gauze / M. Fraccalvieri, E. Ruka // International wound j. – 2011. – № 8. – P. 492-499.
7. Simplified negative pressure wound therapy: clinical evaluation of an ultraportable, no-canister system / D.A. Hudson, K.G. Adams, A.V. Huyssteen [et al.] // Int. Wound J. – 2013. – № 7. – P. 10-21.
8. Simultaneous irrigation and negative pressure wound therapy enhances wound healing and reduces wound bioburden in a porcine model / K. Davis, J. Bills, J. Barker [et al.] // Wound Repair Regen. – 2013. – № 21 (6). – P. 869-875.

СОЧЕТАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ КАВИТАЦИИ И ВАКУУМНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

И.В. Шкварковский, Т.В. Антониук

Резюме. Разработан новый метод лечения больных с острыми гнойно-некротическими процессами с использованием метода ультразвуковой кавитации и вакуумной терапии. Целью работы было изучение сочетанного воздействия ультразвуковой кавитации и вакуумной терапии на течение раневого процесса. Метод дополняет комплексное лечение больных с тяжелыми гнойно-некротическими процессами мягких тканей.

Ключевые слова: острые гнойно-некротические процессы, вакуумная терапия, ультразвуковая кавитация.

COMBINED USE OF ULTRASONIC CAVITATION AND VACUUM THERAPY IN COMPLEX TREATMENTS OF ACUTE PURULENT-NECROTIC PROCESSES

I.V. Shkvarkovkyi, T.V. Antoniuk

Abstract. A new method for the treatment of patients with acute purulent necrotic processes by means of ultrasonic cavitation and vacuum therapy has been elaborated. The aim was to study the combined influence of ultrasonic cavitation and vacuum therapy on the course of wound healing. The method complements the treatment of patients with severe purulent necrotic processes of soft tissue.

Key words: acute purulent necrotic processes, vacuum therapy, ultrasound cavitation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ф.В. Гринчук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 241-245

Надійшла до редакції 21.10.2014 року

Випадки із практики

УДК 616.37-008.6-056.7:616.346-002.4-089

Н.В. Роговик^{1,2}, М. Б. Захарусь², Л.Й. Бобер², Б.В. Цюпка³, Б.І Гижка³, Л.Ю. Гижка³

ВИПАДОК ГОСТРОГО ГАНРЕНОЗНОГО АПЕНДИЦИТУ, УСКЛАДНЕНОГО ФЛЕГМОНОЗНИМ ОМЕНТИТОМ У ДИТИНИ З МУКОВІСЦИДОЗОМ

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького²Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр (ЗУСДМЦ), м. Львів³Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «Охматдит» (ЛОДКЛ «Охматдит»)

Резюме. Муковісцидоз – це найпоширеніше генетичне захворювання, яке характеризується ураженням екзокринних залоз життєво важливих органів, при цьому відбувається порушення іонного транспорту і зміна електролітного складу секрету органів-мішеней (bronхи, підшлункова залоза, кишечник та інші). Це призводить до численних патологічних станів та їх ускладнень, зокрема синдрому мальабсорбції, меконіального ілеусу, синдрому дистальної інтестинальної обструкції, холестазу, захворювань респіраторного тракту, білково-енергетичної недостатності.

Біль у животі є однією з найчастіших скарг пацієнтів, хворих на муковісцидоз, яка може маскувати низку патологічних станів, зокрема апендицит, який зазвичай характеризується нетиповим перебігом і ускладнює діагностику.

Ключові слова: муковісцидоз, апендицит, абдомінальний синдром, синдромом дистальної інтестинальної обструкції.

Вступ. Муковісцидоз (МВ) – одне з найпоширеніших тяжких спадкових захворювань. Його причиною є наявність мутацій в обох алелях гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ), внаслідок чого відбувається порушення іонного транспорту крізь апікальну мембрану клітин епітелію, що спричиняє в подальшому зневоднення та згущення секрету екзокринних залоз організму. Як результат виникає низка патологічних станів, зокрема хронічний обструктивний процес у дихальних шляхах, що супроводжується рекурентною бактеріальною інфекцією, ураженням травної системи з екзокринною недостатністю підшлункової залози, холестазом у жовчовивідних шляхах і обструктивною азооспермією у чоловіків [1, 5, 7, 10].

Частота МВ у популяціях різна, у середньому вона становить 1 : 2-5 тисяч новонароджених серед представників білої раси. Кожен 25-й європеець є носієм гена даного захворювання. Щороку у світі народжуються 45-50 тисяч дітей з МВ, а гетерозиготних носіїв налічуються десятки мільйонів [3, 4].

Однією з найчастіших скарг пацієнтів із МВ є біль у животі, який може свідчити про гострий апендицит. Такі випадки у хворих на МВ трапляються набагато рідше (1-2 %), ніж у загальній популяції (7 %), де причиною є пізня діагностика та розвиток ускладнень. Остаточного трактування рідкості випадків апендициту у хворих на МВ немає, проте одним із припущень, що пояснює таку тенденцію, можуть бути тривалі або часті курси антибактеріальної терапії. Не виключено, що це може бути спричинено і захисним ефектом виділення слизу в межах апендикса, що дає змогу утримувати його просвіт розтягненим і тим самим запобігає оклюзії та гострому запаленню [7, 8].

Затримка у постановці діагнозу МВ пов'язана з здебільшого з нетиповою картиною анамнезу захворювання та даних клінічного огляду. Тому рання діагностика апендициту при МВ викликає труднощі [2, 11].

Клінічний випадок

У клініку дитячої хірургії ЛОДКЛ «Охматдит» 18 листопада 2013 р. ургентно звернувся 10-літній хлопчик у супроводі матері зі скаргами на біль у животі, нудоту, субфебрильну температуру тіла та загальну слабкість.

З анамнезу захворювання: хлопчик хворіє протягом двох діб, на початку підвищилася температура тіла та почалися болі в животі. Батьки звернулися за допомогою до хірургів за місцем проживання. Після консультації пацієнт був скерований у ЛОДКЛ «Охматдит».

З анамнезу життя: хлопчик хворіє на МВ і спостерігається в центрі надання медичної допомоги хворим на муковісцидоз ЗУСДМЦ. Він народився від II вагітності тривалістю 40-42 тижнів і з токсикозом першої половини, II фізіологічних пологів тривалістю 6-7 годин. Навколоплідні води були брудними. Стан при народженні задовільний, діагноз – здоровий. Маса тіла при народженні 4000 г, довжина тіла 53 см. З народження в дитини відзначалися розлади випорожнень. Уперше почав кашляти в 5-місячному віці, коли захворів на ГРВІ. У вісім місяців консультований амбулаторно лор-лікарем, котрий встановив діагноз хронічний риніт. У дев'ять місяців хлопчик уперше госпіталізований до лікарні з діагнозом обструктивний бронхіт. У 10 місяців госпіталізований до ЛОДКЛ «Охматдит», де було запідозрено МВ. Проведено аналіз хлоридів поту – 105 мекв/л та ДНК обстеження, де виявлено, що хлопчик є гетерозиготою за мутацією F508del гена

ТРБМ. Для подальшого обстеження та лікування пацієнта скеровано до ЗУСДМЦ, де проведено низку обстежень, зокрема бактеріологічне. При посіві із зів на патологічну флору виявлено *Pseudomonas aeruginosae*. Окрім того, визначено рівень фекальної еластази-1 – 5,9 мкг/г, що свідчить про екзокринну панкреатичну недостатність тяжкого ступеня. Дитину ефективно проліковано і виписано з діагнозом: Муковісцидоз (F508del / x) із панкреатичною недостатністю. Хронічний обструктивний бронхіт, стадія загострення. ДН₁ст. НК₀ст. Інфікованість *Pseudomonas aeruginosae*. З часу встановлення діагнозу до цих пір хлопчик продовжує спостерігатись у центрі МВ тієї ж лікувальної установи, де проходить амбулаторні та стаціонарні, профілактичні та лікувальні курси терапії. На вік 10 років діагноз у хлопчика такий: Муковісцидоз (F508del/x) із панкреатичною недостатністю. Хронічний обструктивний бронхіт. ХДН₁ст. НК₀ст. Хронічна колонізація *Pseudomonas aeruginosae*. Хронічний двобічний гайморит. Порушена толерантність до глюкози. У базовій терапії МВ пацієнт отримує креон 25 тис. 7 000 ОД/кг щоденно до їжі, урсодезоксихолеву кислоту 25 мг/кг щоденно, азитроміцин 0,25 г 1 раз на три доби, вітамін Д₃ 4 краплі 1 раз на день і вітамін Е 200 мг щоденно разом із креоном, фізіотерапевтичні процедури: дренаж бронхолегеневого дерева – двічі на день щоденно, інгаляції з гіпертонічним розчином натрію хлориду – двічі на день щоденно, дихальну гімнастику – двічі на день щоденно.

При надходженні до відділення дитячої хірургії ЛОДКЛ «Охматдит» стан пацієнта середньої тяжкості. Температура тіла 37,8⁰С. Живіт не піддутий, болючий у правій здухвинній ділянці, пальпується округлий, малорухомиї конгломерат розмірами 10,0 x 7,0 см. Симптоми подразнення очеревини різко позитивні.

Дитина астеничної тілобудови, зниженого відживлення. Шкіра бліда, чиста. Видимі слизові оболонки без ознак запалення. Язик обкладений біло-жовтим нальотом. Ознаки хронічної гіпоксії – пальці у вигляді «барабаних паличок», нігті у вигляді «годинникових скелець». Деформація грудної клітки – бочкоподібна і плоско-рахітична. Пацієнта періодично турбує малопродуктивний нечастий кашель. Перкуторно над легеньми звук із коробковим відтінком і аускультативно вислуховуються прояви бронхообструкції у вигляді середньоміхурцевих вологих хрипів, ЧД – 22/хв, серцеві тони звучні, ритмічні. ЧСС – 102/хв. Печінка та селезінка не збільшені. Випорожнення – один раз на добу без патологічних домішок, сечовиділення в нормі. Маса тіла – 29,0 кг, зріст – 140,8 см. Індекс маси тіла – 14,6 кг/м².

На основі вищенаведених даних встановлено попередній діагноз: Гострий апендицит. Апендикулярний абсцес?

Пацієнтові призначено низку обстежень. Виявлено запальні зміни в загальному аналізі крові: лейкоцити – 14,0x10⁹/л, еозинофіли – 2 %, паличкоядерні нейтрофіли – 18 %, сегментоядерні нейтрофіли – 53 %, лімфоцити – 22 %, моноцити – 5, ШОЕ – 27 %. Усі інші показники та параклінічні обстеження були в межах норми.

Через 8 годин від моменту госпіталізації хлопчика прооперували.

Назва операції. Апендектомія. Резекція сальника. Санація та дренивання черевної порожнини.

Опис операції. Операційне поле оброблено за методом Філончикова-Гроссіха. Косопоперечним розрізом, довжиною 6 см у правій здухвинній ділянці, пошарово розкрито черевну порожнину. Виділився мутний випіт. З труднощами в рану виведено купол саесум і appendix vermiformis. Сліпа кишка, висхідна частина товстої кишки, привідний кінець тонкої кишки різко потовщені, хрящеподібно змінені, еластичність відсутня. Паросток гігантських розмірів, завдовжки 10-12 см, діаметром 3-4 см, окутаний флегмонозно зміненим сальником, гангренозно змінений у ділянці верхівки. Апендектомія із зануренням кукси паростка кисетним та Z-подібним швами неможлива (діаметр кукси – 4 см). Паросток відсічено. Дефект кишки ушито в поздовжньому напрямку дворядним кишковим швом. При подальшій ревізії тонкої кишки дивертикула не виявлено. Черевну порожнину сановано та дреновано випускником. Гемостаз по ходу операції. Пошарове закриття рани до випускника. Асептична пов'язка.

Встановлений діагноз. Гострий гангренозний апендицит. Флегмонозний оментит.

У післяопераційний період, згідно з консультацією лікаря-педіатра центру МВ, проводили таку лікувальну тактику.

Харчування: рекомендовано розпочати вживати суміш Альфаре (компанія Нестле). Даний продукт був вибраний, оскільки є напівелементною та гіпоалергенною сумішшю і не потребує застосування ферментних препаратів, дозування яких складно підібрати у тяжких станах хворих на МВ, особливо в післяопераційному періоді. Альфаре не містить лактози і сахарози та легко перетравлюється навіть у грудних дітей із тяжким ураженням слизової кишечника. Суміш є унікальна за складом ліпідів і забезпечує оптимальне всмоктування жирів та постачання організму енергією. Даний продукт також має протизапальну дію за рахунок вмісту поліненасичених жирних кислот. У Альфаре збільшено вміст багатьох макро- і мікронутрієнтів порівняно зі звичайними дитячими сумішами, за рахунок чого даний продукт сприяє корекції недостатності харчування, відновленню темпів зростання і регенерації тканин.

Хлопчик також отримувал інфузійну терапію, комбіновану високодозну довенну антибактеріальну терапію, яка впливала на широкий спектр бактерійної флори (Гр +, Гр -, аероби, анаероби). Такі препарати, як цефтазидим 300 мг/кг та гатифлоксацин 30 мг/кг були призначені з ме-

тою зменшення колонізації *Pseudomonas aeruginosae*, яка хронічно висівалась із дихальних шляхів пацієнта. Іншими застосованими препаратами були метронідазол в/в, інгаляційна бронхолітична терапія та базова терапія МВ.

На 8-му добу дитина переведена в ЗУСДМЦ для подальшого спостереження та лікування. Стан при надходженні середньої тяжкості за рахунок загальної астенизації, бронхообструктивного синдрому, хронічної гіпоксії та інтоксикації. ЧД – 24/хв, SatO₂ – 98-99 %. Проведено параклінічні обстеження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, електрокардіограма, ехокардіограма, УЗД внутрішніх органів, – змін не виявлено. Результати мікробіологічного обстеження посіву мокротиння вказали на висів *Pseudomonas aeruginosae*, котра мала високу чутливість до цефтазидиму і гатифлоксацину. Спірометричні показники були такими: ЖЄЛ – 2,29/97 %, ОФВ₁ – 1,99/97 %, ФЖЄЛ – 2,39/102 %. Тривалість терапії у стаціонарі ЗУСДМЦ становила 10 днів, де пацієнтові продовжено курс лікування антибактеріальними середниками, розпочатими в попередній лікувальній установі в тому же дозуванні, додатково застосували еуфілін в/в 7 мг/кг на добу, інтраліпід в/в, омепразол і флуконазол перорально. У задовільному стані пацієнт виписаний додому.

Обговорення

Абдомінальний синдром у хворого на МВ додатково необхідно диференціювати зі синдромом дистальної інтестинальної обструкції (СДІО), інвагінацією, заворотом кишок, хворобою Крона, фіброзуючою колонопатією, раком товстої кишки [7].

Біль у животі в нижньому правому гіпогастрії у хворих на МВ найчастіше спричинений СДІО, який є еквівалентом меконіального ілеусу в новонароджених. Поширеність синдрому сягає від 15 до 40 % серед пацієнтів з МВ. СДІО здебільшого трапляється в пацієнтів з екзокринною панкреатичною недостатністю. Патогенетично ця проблема характеризується частковою або повною обструкцією термінального відділу клубової і/або сліпої кишок. Консервативна терапія є зазвичай ефективною і включає такі засоби: панкреатичні ферменти, послаблюючі середники, муколітики (ацетилцистеїн), осмотично-активні гіпертонічні агенти (гастрографін). Але при погіршенні стану пацієнта і наростанні ознак ішемії кишечнику необхідно враховувати ймовірну потребу проведення оперативного втручання при МВ.

Будь-які операції є небезпечними при МВ, оскільки вони завжди призводять до погіршення стану пацієнта, особливо з боку бронхолегеневої системи та нутритивного статусу, які і так у більшості випадків є незадовільними [7, 9].

Для постановки діагнозу гострого апендициту немає одного клінічно-діагностичного критерію, навіть у загальній популяції. Сучасні інструментальні методи, такі, як комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, УЗД внут-

рішніх органів, не дають переконливих відповідей з приводу діагностики апендициту. За їхньою допомогою навіть було встановлено, що діаметр апендикса у більшості хворих на МВ є більший, ніж у загальній популяції, проте це не є визначальним для діагностики запалення червоподібного відростка [8, 12]. У складних випадках, коли біль у животі в пацієнта з МВ не вдається диференціювати, лікарям-хірургам рекомендовано проведення діагностичної лапароскопії [7].

Допоміжним діагностичним елементом для лікарів-хірургів може бути використання шкали Alvarado, вперше опублікованої в 1986 році, яка дає змогу за системою бальної оцінки визначити чутливість, специфічність і прогноз. За нею оцінюють такі показники: міграція болю в праву клубову ділянку, нудота, блювання, напруження у правій клубовій ділянці, підвищення температури тіла, лейкоцитоз зі зсувом формули вліво [6]. У нашому випадку сума балів була 9, що свідчить за даною шкалою про те, що діагноз гострого апендициту був найбільш імовірним.

Висновки

1. Абдомінальний синдром у хворих на муковісцидоз завжди має бути підставою для консультації лікаря-хірурга.

2. Муковісцидоз може проявлятися численними патологічними абдомінальними синдромами.

3. Зазвичай причиною абдомінального болювого синдрому при муковісцидозі є синдром дистальної інтестинальної обструкції, проте необхідно пам'ятати, що він може маскувати і гострий апендицит.

4. Вчасне встановлення діагнозу гострого апендициту при муковісцидозі досі є рідкістю.

5. У даному випадку «гладкий» перебіг післяопераційного періоду був за рахунок комплексної, ефективної та вчасно призначеної терапії, а саме лікувальної суміші, комбінованої антибіотикотерапії, бронхолітиків і базової терапії муковісцидозу (панкреатичні ферменти, урсодезоксихолевої кислоти, азитроміцину, жиророзчинних вітамінів, фізіотерапевтичних процедур).

Література

1. Атлас редких болезней / Под ред. Баранова А.А., Назаровой-Барановой Л.С. – М.: Педиатр, 2013. – 302 с.
2. Бойко Н.І. Гострий апендицит: методичні рекомендації для студентів медичного факультету / Н.І. Бойко, В.В. Хом'як; за ред. М.П. Павловського. – Львів, 2009. – 32 с.
3. Муковісцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы: методические рекомендации / [Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Шерман В.Д. и др.]; под ред. Н.И. Капранова и Н.Ю.Каширской. – 4-е изд. – М., 2011. – 92 с.
4. Муковісцидоз у дітей: помилки ранньої діагностики та їх аналіз / О.М. Охотнікова, Ю.І. Гладуш, Т.П. Іванова [та ін.] // Клін. імунол. Алергологія. Інсектологія. – 2013. – № 5 (64). – С. 15-21.
5. Фегельсон Ж. Поражение желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе / Ж. Фегельсон, М. Покет // Росс. ж. гастроэнтерол. гепатол. – 1993. – № 3. – С. 71-76.

6. Шатобалов В.К. Диагностическая система Alvarado при остром аппендиците / В.К. Шатобалов, Р.Р. Рамзанов // Хирургия. – 2012. – № 4. – С. 36-42.
7. Acute appendicitis mimicking intestinal obstruction in a patient with cystic fibrosis / C.-H. Chen, C.-C. Chang B.-Y. Yang [et al.] // J. Formos Med. Assoc. – 2012. – Vol. 111. – P. 580-583.
8. Appendix in children with cystic fibrosis: US features / S.W. Lardenoye, J.B. Puylaert, M. J. Smit [et al.] // Radiology. – 2004. – Vol. 232. – P. 187-189.
9. Appendicitis in cystic fibrosis / M.D. Shields, H. Levison, J.J. Reisman [et al.] // Archives of Disease in Childhood. – 1990. – Vol. 65. – P. 307-310.
10. Clinical guidelines: care of children with cystic fibrosis 2011 [Електронний ресурс] / Royal Brompton Hospital // Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. – 2014. – 6th edit. – P.274. – Mode of access: <http://www.rbht.nhs.uk/healthprofessionals/clinical-departments/paediatrics/childrencf/>
11. Morris-Stiff G. J. Appendico-colic fistula complicating appendicitis in cystic fibrosis / G.J. Morris-Stiff, K.A. Islam // BMJ Case Reports. – 2010. – Vol. 1. – P. 1-3.
12. Menten R. Outer diameter of the vermiform appendix: not a valid sonographic criterion for acute appendicitis in patients with cystic fibrosis / R. Menten, P. Lebecque, C. Saint-Martin [et al.] // AJR. – 2005. – Vol. 184. – P. 1901-1903.

СЛУЧАЙ ОСТРОГО ГАНГРЕНОЗНОГО АППЕНДИЦИТА, ОСЛОЖНЕННОГО ФЛЕГМОНОЗНЫМ ОМЕНТИТОМ У РЕБЕНКА С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Н.В. Роговик^{1,2}, М.Б. Захарусь², Л.Й. Бобер², Б.В. Цюпка³, Б.І Гыжа³, Л.Ю. Гыжа³

Резюме. Муковисцидоз – это самое распространенное генетическое заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов, при этом происходит нарушение ионного транспорта и изменение электролитного состава секрета органов-мишеней (bronchi, поджелудочная железа, кишечник и другие). Это приводит к целому ряду патологических состояний и их осложнений, в частности синдрома мальабсорбции, меконияльного илеуса, синдрома дистальной интестинальной обструкции, холестаза, заболеваний респираторного тракта, белково-энергетической недостаточности.

Боли живота является одной из самых частых жалоб пациентов с муковисцидозом, которая может маскировать ряд патологических состояний, в частности аппендицит, который обычно характеризуется не типичным течением и составляет трудности для диагностики.

Ключевые слова: муковисцидоз, аппендицит, абдоминальный синдром, синдромом дистальной интестинальной обструкции.

A CASE OF ACUTE GANGRENOUS APPENDICITIS COMPLICATED BY PHLEGMONOUS OMENTITIS IN A CHILD WITH CYSTIC FIBROSIS

N.V. Rohovyk^{1,2}, M.B. Zakharus², L.Y. Bober², B.V. Tsiupka³, B.I. Hyzha³, L.Y. Hyzha³

Abstract. Cystic fibrosis is one of the most common genetic diseases characterized by lesions of the exocrine glands of vital organs. There is a disturbance of ion transport and secretion is changing in electrolyte composition of target organs (bronchi, pancreas, intestines, etc.). This leads to a number of pathological conditions and their complications, including malabsorption syndrome, meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, cholestasis, diseases of the respiratory tract, protein-energy deficiency.

Abdominal pain is one of the most common complaints of patients with cystic fibrosis, which can mask a number of pathological conditions, including appendicitis, which is usually characterized by atypical course and it is difficult to diagnose.

Key words: cystic fibrosis, appendicitis, abdominal syndrome, distal intestinal obstruction syndrome.

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University

²Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre (WUSCMC), Lviv

³ Lviv Regional Children's Clinical Hospital «OKHMADYT»

Рецензент – д. мед. н. О.Б. Боднар

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 246-249

Надійшла до редакції 17.10.2014 року

УДК 618.177-056.7-08

Л.І. Сегедій

УСПІШНЕ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ ПРИ СИНДРОМІ СВАЄРА
У ДВОХ СЕСТЕРМедичний центр «Інтерсоно», м. Львів
Львівський обласний клінічний перинатальний центр

Резюме. Описано випадок успішного лікування безпліддя при синдромі Сваєра у двох сестер. За фенотипом обидві пацієнтки – жінки з каріотипом 46, XY. Анамнестично – в обох пацієнток первинна аменорея та безпліддя, при УЗД – зменшення розмірів матки та яєчників, лабораторно – значне підвищення вмісту гонадотропінів у сироватці крові. Проведено лапароскопічну гонадектомію. Призначено замісну гормонотерапію, на тлі якої в обох пацієнток встановився регуляр-

ний менструальний цикл. Лікування безпліддя здійснено методом запліднення *in vitro* з використанням донорських яйцеклітин. Настанням одно- та двоплідної вагітності, що завершилися відповідно народженням одної доношеної та двох недоношених дітей, підтверджено ефективність застосованого методу лікування.

Ключові слова: синдром Сваєра, безпліддя, лікування, донація яйцеклітин.

Кардинальним здобутком щодо можливості подолання безпліддя є розроблення та втілення в практику допоміжних репродуктивних технологій, насамперед методу запліднення *in vitro* та переносу ембріонів у порожнину матки (IVF & ET). Віддзеркаленням вагомості розроблення цього методу лікування безпліддя є присудження у 2010 році Нобелівської премії в галузі медицини його розробникам – ембріологу Robert Edwards та гінекологу Patrick Steptoe. Впровадження методу IVF & ET у практику суттєво розширило можливості допомоги пацієнтам, які ще 36 років тому не могли відчувати радості батьківства. З огляду на мультифакторну детермінованість причин безпліддя, у процесі впровадження методу IVF & ET у практику дедалі чіткіше визначалася потреба його удосконалення, розроблення різних модифікацій. У цьому плані на увагу заслуговує донація ооцитів (ДО). Сьогодні ДО широко використовується для лікування пацієнток із різними причинами безпліддя, включаючи чисту дисгенезію гонад [9].

У 1955 році Swyer G.I. вперше описав двох жінок із каріотипом 46, XY, у яких спостерігалася первинна аменорея. Пацієнтки були високого росту, з нормально розвинутими жіночими зовнішніми статевими органами, піхвою та шийкою матки [11]. На сьогодні чиста дисгенезія гонад відома під назвою синдрому Сваєра.

У наступні роки при описанні чистої дисгенезії гонад, тобто синдрому Сваєра, акцентовано увагу на наступному. Особи із синдромом Сваєра фенотипово жінки з каріотипом 46, XY. У них виявляють нормально розвинуті зовнішні жіночі статеві органи. Матка зменшених розмірів, статеві залози представлені фіброзною тканиною, що нагадує струму яєчників без фолікулів. У сироватці крові виявляють істотно збільшення вмісту фолікулостимулювального гормону (ФСГ) та помірне підвищення вмісту лютеїнізуючого гормону (ЛГ), низькі рівні естрогенів та нормальний для жінок вміст андрогенів [3].

З огляду на рідкісність синдрому Сваєра – 1:100000 новонароджених [2], наводимо опис

успішного лікування безпліддя у двох рідних сестер із каріотипом 46, XY.

Пацієнтка Л., віком 25 років, звернулася зі скаргами на первинне безпліддя протягом трьох років, первинну аменорею. Перша менструація у віці 20 років – після приймання комбінованих оральних контрацептивів. Дані гінекологічного обстеження: зовнішні статеві органи, піхва та шийка матки без видимих патологічних змін. При бімануальному обстеженні матка зменшених розмірів, яєчники чітко не визначаються. Результати УЗД: розміри матки становлять 29x19x23 мм, міометрій середньої ехогенності, гомогенний, ендометрій однорідний, товщиною 3 мм, правий яєчник – 10 x 9 x 9 мм, лівий – 10 x 11 x 8 мм. Строма обох яєчників середньої ехогенності, антральні фолікули не візуалізуються. Рівень гормонів сироватки крові: ФСГ – 111,1 МО/л, ЛГ – 17,9 МО/л, антимюллерівського гормону (АМГ) – 1,7 нг/мл. Результати каріотипування – 46, XY. Враховуючи дані гінекологічного анамнезу, клінічного обстеження та результати проведених допоміжних методів досліджень, діагностовано синдром Сваєра.

При вивченні сімейного анамнезу пацієнтки Л. з'ясовано, що її старша сестра, пацієнтка Н., віком 30 років, безрезультатно намагається завагітніти уже протягом восьми років. У зв'язку з тривалим первинним безпліддям у пацієнтки Н. проведено повний комплекс обстежень відповідної цілеспрямованості. При УЗД виявлено гіпопластичну матку, зменшений у розмірах правий яєчник без вираженого фолікулярного апарату. Зазначимо, що лівий яєчник був видалений п'ять років тому у зв'язку з цистаденомою. Рівень гонадотропінів у сироватці крові значно підвищений. Каріотип – 46, XY. На підставі даних сімейного та гінекологічного анамнезу, клінічного обстеження, УЗД, результатів лабораторних досліджень, включаючи каріотипування, у пацієнтки Н. також діагностовано синдром Сваєра.

З огляду на ризик розвитку пухлин зародкових клітин [5,6] в обох пацієнток проведено лапа-

роскопічну гонадектомію. Призначено замісну гормонотерапію (фемостон 2/10), на тлі якої в обох пацієнок встановився регулярний менструальний цикл. Через три місяці після розпочатої замісної гормонотерапії при УЗД у пацієнтки Л. виявлено істотне збільшення розмірів матки – до 38x27x36 мм. Аналогічну закономірність констатовано також стосовно пацієнтки Н. Обом пацієнткам лікування безпліддя проведено методом IVF & ET з використанням яйцеклітин донора. Зазначимо, що при обстеженні чоловіків обох пацієнок порушень каріотипу та суттєвих відхилень показників спермограм не виявлено.

Лікування безпліддя пацієнтки Л. проведено з використанням вітрифікованих донорських ооцитів. Запліднення п'яти розморожених ооцитів здійснено методом інтрацитоплазматичної ін'єкції спермія (ІЦС). На 5-й день культивування ембріонів, після відповідної підготовки пацієнтки, проведено перенос двох бластоцист доброї якості в порожнину матки. Через два тижні після переносу ембріонів отримано позитивний результат на вміст хоріонічного гонадотропіну (ХГ) у сироватці крові. На 28-й день після переносу ембріонів у порожнину матки при УЗД діагностовано маткову вагітність двома плодами. Перший та другий триместри вагітності проходили без ускладнень. У третьому триместрі вагітності спостерігалася загроза передчасних пологів. У 36 тижнів вагітності пацієнтка Л. шляхом кесаревого розтину народила двох живих недоношених дітей: хлопчика – масою 2400 г, довжиною 44 см та дівчинку – 2300 г, 44 см.

Для лікування пацієнтки Н. використано «свіжі» (не криоконсервовані) яйцеклітини. Після проведення контрольованої стимуляції донора, шляхом трансвагінальної пункції яєчників, отримано 15 яйцеклітин. Запліднення проведено методом ІЦС. Після п'яти днів культивування отримано сім бластоцист доброї якості. Проведено селективний перенос одного ембріона. Решту ембріонів криоконсервовано. На жаль, через 14 днів після переносу ембріона в порожнину матки підвищення вмісту ХГ у сироватці крові не виявлено. Для з'ясування причини негативного результату проведено гістероскопію. Діагностовано поліп ендометрія. Проведено поліпектомію. Результат гістологічного дослідження – залозисто-фіброзний поліп ендометрія.

Після відповідної підготовки пацієнтки проведено перенос двох криоконсервованих ембріонів у порожнину матки. Через два тижні отримано позитивний результат на вміст ХГ у сироватці крові. На 24-й день після переносу ембріонів при УЗД діагностовано маткову вагітність одним плодом. У першому триместрі спостерігалася загроза переривання вагітності, у зв'язку з чим для її пролонгування пацієнтка отримувала відповідний комплекс лікувальних заходів. Другий та третій триместри вагітності проходили без ускладнень. Шляхом кесаревого розтину на 37-38-му тижня вагітності пацієнтка Н. народила живу доношену дівчинку масою 2950 г, довжиною 49 см.

Описаний сімейний випадок синдрому Сваєра можна вважати відзеркаленням генетичної детермінованості чистої дисгенезії гонад. Слід враховувати, що пацієнтки з дисгенезією гонад, у яких наявна Y хромосома, належать до групи підвищеного ризику щодо розвитку пухлин зародкових клітин, таких, як гонадобластома [6]. Термін гонадобластома вперше запропонований Scully R. у 1953 році [8]. Ця пухлина найчастіше діагностується в пацієнок з чистою дисгенезією гонад, ризик розвитку якої збільшується з віком [5]. Hersmus R. зі співавт. [6] повідомляють про значну імовірність злоякісного переродження гонадобластоми в дисгерміному.

При синдромі Сваєра частота злоякісних перероджень статевих залоз коливається в межах 37,5-45 % [10]. Серед злоякісних пухлин статевих залоз найчастіше діагностують дисгерміному [12]. Прикро, але здебільшого синдром Сваєра діагностують при зверненні пацієнок до акушер-гінекологів вже з наявними новоутворами яєчників [10].

Наукові дослідження з численних питань синдрому Сваєра продовжуються. Передбачуваним етіологічним чинником чистої дисгенезії гонад (46, XY), тобто синдрому Сваєра, є делеція короткого плеча Y хромосоми, на якому розташований SRY-ген (від англ. Sex-determining Region Y). Ген SRY бере участь у розвитку організму за чоловічим типом [4]. Під контролем SRY у ембріонів чоловічої статі утворюється антимюллерівський гормон (АМГ). Високий рівень АМГ на 7-9-му тижнях вагітності пригнічує розвиток парамезонефральних проток (Мюллерівських проток). У разі нестачі АМГ парамезонефральні протоки трансформуються в матку, маткові труби та частину піхви. Знижений рівень тестостерону в цій ситуації призводить до атрофії мезонефральних проток (Вольфових проток). За таких передумов ще на ранніх етапах ембріогенезу розвиваються внутрішні та зовнішні жіночі статеві органи [3]. Внутрішньоутробно та при народженні діагностують жіночу стать. Поставити діагноз синдром Сваєра при народженні дитини без додаткових досліджень неможливо.

Зазвичай пацієнти зі синдромом Сваєра вперше звертаються до лікарів у зв'язку зі сповільненим статевим дозріванням та відсутністю менструацій, згодом – безпліддям. Серед причин безпліддя певне значення належить проблемам, пов'язаним із генетичною патологією, зокрема дисгенезією гонад [1]. За даними Sumita A.P. зі співавт. [7], у 31,8 % пацієнок із первинною аменореєю виявлено аномальний каріотип. Проте не всім пацієнткам із первинною аменореєю визначають каріотип, що відтерміновує постановку правильного діагнозу та проведення превентивних та корекційних заходів. Свчасна діагностика синдрому Сваєра вагомо значуща не лише з позицій практичної репродуктології, але й профілактики онкологічних захворювань.

Таким чином, у двох сестер із первинною аменореєю та безпліддям після визначення каріотипу 46,XY діагностовано синдром Сваєра. З огляду на

значну імовірність злякисного переродження гонад проведено лапароскопічну гонадектомію. Призначено замісну гормонотерапію, на тлі якої в обох пацієнток встановився регулярний менструальний цикл. Лікування безпліддя здійснено методом запліднення *in vitro* з використанням донорських яйцеклітин. Настанням одно- та двоплідної вагітності, що завершилися відповідно народженням однієї доношеної та двох недоношених дітей, підтверджено ефективність застосованого методу лікування. Описаний сімейний випадок синдрому Сваєра можна вважати відзеркаленням генетичної детермінованості чистої дисгенезії гонад.

Пацієнткам із первинною аменореєю доцільно проводити визначення каріотипу. У разі діагностування синдрому Сваєра, з огляду на високий ризик злякисного переродження гонад, необхідно провести двобічну гонадектомію. У пацієнток із синдромом Сваєра можливе народження дітей при проведенні лікування безпліддя методом IVF & ET з використанням яйцеклітин донора.

Література

1. Боярский К.Ю. Случаи генетической патологии в практике врача-репродуктолога / К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдук // Пробл. репродукции. – 2011. – № 4. – С. 50-54.
2. Манухин И.Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 280 с.
3. Dysgerminoma in a case of 46, XY pure gonadal dysgenesis (swyer syndrome): a case report / Y. Han, Y. Wang, Q. Li [et al.] // Diagnostic Pathology. – 2011. – № 6. – 84 p.
4. Fechner P.Y. The role of SRY in mammalian sex determination / P.Y. Fechner // Acta Paediatr Jpn. – 1996. – № 38 (4). – P. 380-389.
5. Gonadoblastoma-associated mixed germ cell tumour in 46,XY complete gonadal dysgenesis (Swyer syndrome): analysis of Y chromosomal genotype and OCT3/4 and TSPY expression profile / S.B. Ng, M.H. Yong, L.A. Knight [et al.] // Histopathology. – 2008. – Vol. 52 (5). – P. 644-646.
6. New insights into type II germ cell tumor pathogenesis based on studies of patients with various forms of disorders of sex development (DSD) / R. Hersmus, B.H. de Leeuw, K.P. Wolffbuttel [et al.] // Mol Cell Endocrinol. – 2008. – № 291. – P. 1-10.
7. Retrospective analysis of chromosomal abnormalities in patients with infertility and primary amenorrhea at human genome centre / P.A. Husm, I. Sumita, S. Mariam [et al.] // Malaysian Journal of Medical Sciences. – 2006. – № 13. – P. 90.
8. Scully R. E. Gonadoblastoma, a gonadal tumor related to the dysgerminoma (seminoma) and capable of sex-hormone production / R.E. Scully Cancer. – 1953. – Vol. 6. – P. 455-463.
9. Selvaraj K. Successful pregnancy in a patient with a 46, XY karyotype / K. Selvaraj, V. Ganesh, P. Selvaraj // Fertil Steril. – 2002. – № 78. – P. 419-420.
10. State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management / B. McCann-Crosby [et al.] // J Pediatr Endocrinol. – 2014. – Vol. 1. – № 4. – P. 21-26.
11. Swyer G.I. Male pseudohermaphroditism: a hitherto undescribed form / G.I. Swyer // Br. Med. J. – 1955. – № 2. – P. 709-712.
12. Wunsch L. Patients with disorders of sex development (DSD) at risk of gonadal tumour development: management based on laparoscopic biopsy and molecular diagnosis / L. Wunsch, P.M. Holterhus, L. Wessel // BJU international. – 2012. – № 28. – P. 958-965.

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ ПРИ СИНДРОМЕ СВАЙЕРА У ДВУХ СЕСТЕР

Л.И. Сегедий

Резюме. Описан случай успешного лечения бесплодия при синдроме Свайера у двух сестер. По фенотипу обе пациентки – *женщины с каріотипом 46, XY. Анамнестически – у обеих пациенток первичная аменорея и бесплодие, при УЗ-исследовании – уменьшение размеров матки и яичников, лабораторно – значительное повышение содержания гонадотропинов в сыворотке крови. Лапароскопически проведено гонадэктомию. Назначено заместительную гормонотерапию, на фоне которой у обеих пациенток установился регулярный менструальный цикл. Лечение бесплодия осуществлено методом оплодотворения *in vitro* с использованием донорских яйцеклеток. Наступлением одно- и двухплодной беременности, завершившейся соответственно рождением одной доношенной и двух недоношенных детей, подтверждена эффективность примененного метода лечения.

Ключевые слова: синдром Свайера, бесплодие, лечение, донация яйцеклеток.

A CASE OF SUCCESSFUL SWYER SYNDROME TREATMENT IN TWO SISTERS

L.I. Sehediy

Abstract. A case of successful Swyer syndrome treatment in two sisters has been described. Phenotypically both patients were women with 46, XY karyotype. Anamnesis: primary amenorrhea and infertility in both cases, an USG scan revealed decrease in size of the uterus and ovaries, laboratory findings: essentially elevated concentration of gonatropins in the blood serum. Laparoscopic gonadectomy has been performed. Hormone replacement therapy has been administered, regular period has developed in both patients under the received hormone replacement therapy. Infertility treatment was provided by an egg donor IVF cycle. The fact of a singleton and twin pregnancies occurrence which resulted respectively in one mature and two premature children confirms effectiveness of the applied treatment method.

Key words: Swyer syndrome, infertility, treatment, egg donation.

Medical centre «INTERSONO» (Lviv)
The Lviv regional clinical perinatal centre

Рецензент – проф. О.М. Юзько

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 250-252

Надійшла до редакції 26.08.2014 року

УДК 616.24-007.272-036.12

Г.Я. Ступницька

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ПРОГРАМ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗА МОДИФІКОВАНИМ ІНДЕКСОМ BODE НА ПІДСТАВІ ВЛАСНИХ КЛІНІЧНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Наводиться оцінка ефективності реабілітаційних програм у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за модифікованим індексом BODE з урахуванням результатів чотирьох власних клінічних спостережень з використанням показників біоімпедансного аналізу.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, реабілітаційна програма, трофологічний статус, індекс BODE.

Вступ. Останнім часом істотна увага приділяється пульмональній реабілітації пацієнтів на ХОЗЛ [6]. Доведена ефективність коротко- та довгострокових реабілітаційних програм у хворих на ХОЗЛ із різними стадіями хвороби [7]. Проте не розроблені критерії оцінки таких програм.

Cote C.G. and Celli B.R. для оцінки реабілітаційних програм запропонували використовувати індекс BODE (body-mass index (B), the degree of airflow obstruction (O) and functional dyspnea (D), and exercise capacity (E) as assessed by the six-minute-walk test), що ґрунтується не тільки на функціональних показниках (об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁)), але й на таких параметрах, як індекс маси тіла (ІМТ), дистанція в тесті із 6-хвилинною ходьбою, задишка (диспноє). ІМТ характеризує трофологічний статус пацієнта [5]. Доведено, що низький ІМТ хворих на ХОЗЛ пов'язаний із ризиком смерті як хворих, госпіталізованих з приводу ХОЗЛ [1], так і за стабільного перебігу захворювання [3].

Проте індекс BODE враховує лише дефіцит маси тіла [2]. Водночас доведено, що ожиріння теж впливає на перебіг та прогноз ХОЗЛ [4].

Ефективність реабілітаційних програм у хворих на ХОЗЛ як із дефіцитом маси тіла, так із ожирінням, особливо абдомінальним, важко оцінити тільки за ІМТ. ІМТ не може повністю відобразити характер дефіциту чи збільшення структурних компонентів тіла хворого, оскільки важливого значення набуває зростання саме м'язової маси, нормалізація відсотка жирової маси та, особливо, рівня вісцерального жиру внаслідок застосування реабілітаційних програм.

Для удосконалення способу оцінки ефективності реабілітаційних програм у хворих на ХОЗЛ пропонується використання модифікованого індексу BODE з урахуванням трофологічного статусу пацієнта (табл. 1).

У дослідженні брали участь хворі на ХОЗЛ із ожирінням, надмірною масою тіла та дефіцитом маси тіла, які, окрім базисної терапії (продовжані бронходилататори або їх поєднання з інгаляційними глюкокортикостероїдами),

отримували індивідуальний комплекс пульмональної реабілітації (навчання пацієнта, припинення куріння, психологічна підтримка, дихальна гімнастика, фізичні навантаження, дієтична підтримка впродовж шести місяців).

На початку та в кінці реабілітаційної програми натще проводився біоімпедансний аналіз за допомогою портативного апарата BC-601 (TANITA, Японія), що дозволяє виміряти ІМТ, відсоток жирової маси, м'язову масу, рівень вісцерального жиру. Параметри функції зовнішнього дихання (ФЗД) визначали за допомогою комп'ютерного спірографа "BTL - Spiro Pro" (Великобританія). Тест із 6-хвилинною ходьбою проводився згідно із стандартним протоколом. Пацієнти були проінформовані щодо мети тесту. Їм пропонували ходити по виміряному коридору у своєму власному темпі, намагаючись пройти максимальну відстань упродовж 6 хв. При цьому під час тесту дозволялося зупинятись і відпочивати і, за змоги, відновлювати ходьбу. Перед початком і наприкінці тесту оцінювали задишку за шкалою Борга, частоту серцевих скорочень (ЧСС), частоту дихання (ЧД), SaO₂. Пацієнти припиняли тест при виникненні істотної задишки, запаморочення, болю в грудній клітці та (або) ногах, а також при зниженні SaO₂ до 80-86%.

Модифікована оцінка трофологічного статусу пацієнта індексу BODE проводилась до та після лікування.

Клінічне спостереження №1. Хворому А., 1956 р. н., із ХОЗЛ до базисного лікування додали 6-місячну реабілітаційну програму, яка включала навчання пацієнта, фізичні аеробні тренування та дієтичну підтримку. М'язову масу, відсоток жирової маси та рівень вісцерального жиру оцінювали за допомогою портативного апарата для біоімпедансного аналізу BC-601 (TANITA, Японія).

Модифікована оцінка трофологічного статусу пацієнта індексу BODE до лікування складала 11 балів. Через шість місяців лікування модифікований індекс BODE зменшився до шести балів (табл. 2).

Клінічне спостереження №2. Хворий Б., 1966 р. н., перебував на лікуванні в пульмоноло-

Таблиця 1

Модифікація оцінки індексу BODE з урахуванням нутритивного статусу хворого на ХОЗЛ за даними біоімпедансного аналізу

	Показники	Кількість балів			
		0	1	2	3
body-mass index	ІМТ	21-28	29-34	>35	<21
	% жирової маси	нормальний відповідно до віку та статі	збільшена на 20 %	збільшена на 50 %	збільшена у 2 рази
	М'язова маса	нормальна	зменшена на 10 %	зменшена на 30 %	зменшена на 50 %
	Рівень вісцерального жиру	<12	>12		
obstruction	ОФВ ₁ , % від належного значення	>65	50-64	34-49	<35
dyspnea	Диспное, шкала MMRC, бали	0-1	2	3	4
exercise capacity	Відстань пройдена хворим за 6 хвилин, м	>350	250-349	150-249	<149

Таблиця 2

Модифікована оцінка індексу BODE з урахуванням трофологічного статусу пацієнта А. до та через шість місяців лікування

Показники	До лікування		Через 6 місяців	
	Фактична величина	Бали	Фактична величина	Бали
ОФВ ₁ , % від належного значення	41,76	2	46,58	2
Відстань пройдена хворим за 6 хвилин, м	345	1	450	0
Диспное, шкала MMRC, бали	3	2	2	1
ІМТ	40	2	32	1
% жирової маси	31	2	25,3	1
М'язова маса, кг	58	1	65	0
Рівень вісцерального жиру	18	1	13	1
Всього балів	-	11	-	6

гічному відділенні з діагнозом: хронічне обструктивне захворювання легень, група D, інфекційне загострення середньої тяжкості. Емфізема легень. ЛНП.

Оцінка ОФВ₁, відстань, пройдена хворим за 6 хвилин, диспное – за шкалою MMRC, ІМТ, м'язової маси, відсотка жирової маси та рівня вісцерального жиру показали, що модифікований індекс BODE до лікування складав 8 балів.

Застосування запропонованої вище 6-місячної реабілітаційної програми сприяло зменшенню модифікованого індексу BODE на сім балів (табл. 3).

Клінічне спостереження №3. Хворий В., 77 років, перебував на лікуванні в пульмонологічному відділенні із діагнозом: хронічне обструктивне

захворювання легень, група D, неінфекційне загострення середньої тяжкості. Емфізема легень. ЛНП, шестимісячне застосування реабілітаційного лікування з використанням освітніх програм для пацієнта, фізичних аеробних тренувань та відповідної дієтичної підтримки сприяло зменшенню модифікованого індексу BODE з 12 балів до 7 балів (табл. 4).

Клінічне спостереження №4. Хворий Г., 1951 р.н., перебував на лікуванні з приводу хронічного обструктивного захворювання легень, група С.

Хворий отримував терапію без включення реабілітаційної програми. У даному випадку відмічається зростання кількості балів через шість місяців лікування (табл. 5).

Таблиця 3

**Модифікована оцінка індексу BODE з урахуванням трофологічного статусу пацієнта Б.
до та через шість місяців лікування**

Показники	До лікування		Через 6 місяців	
	Фактична величина	Бали	Фактична величина	Бали
ОФВ ₁ , % від належного значення	37,85	2	69,7	0
Відстань пройдена хворим за 6 хвилин, м	285	1	490	0
Диспное, шкала MMRC, бали	3	2	2	1
ІМТ	30,6	1	27,3	0
% жирової маси	25,8	1	20	0
М'язова маса, кг	61,4	0	63,8	0
Рівень вісцерального жиру	14	1	11	0
Всього балів		8		1

Таблиця 4

**Модифікована оцінка індексу BODE з урахуванням трофологічного статусу пацієнта В.
до лікування та через шість місяців лікування**

Показники	До лікування		Через 6 місяців	
	Фактична величина	Бали	Фактична величина	Бали
ОФВ ₁ , % від належного значення	27,34	3	52,35	1
Відстань пройдена хворим за 6 хвилин, м	245	2	345	1
Диспное, шкала MMRC, бали	3	2	2	1
ІМТ	15,9	3	20	3
% жирової маси	5	0	11	0
М'язова маса, кг	46,4	3	56,5	1
Рівень вісцерального жиру	8	0	9	0
Всього балів	-	13	-	7

Таблиця 5

**Модифікована оцінка індексу BODE з урахуванням трофологічного статусу пацієнта Г.
до лікування та через шість місяців лікування**

Показники	До лікування		Через 6 місяців	
	Фактична величина	Бали	Фактична величина	Бали
ОФВ ₁ , % від належного значення	50,6	1	47,76	2
Відстань, пройдена хворим за 6 хвилин, м	180	2	195	2
Диспное, шкала MMRC, бали	4	3	3	2
ІМТ	30	1	40	2
% жирової маси	20,5	0	31,8	2
М'язова маса, кг	68,5	0	73	0
Рівень вісцерального жиру	14	1	21	1
Всього балів		8		11

Висновок

Застосування розробленого способу, який полягає в оцінці реабілітаційних програм за модифікованим індексом BODE із використанням показників біоімпедансного аналізу (м'язова маса, відсоток жирової маси та рівень вісцерального

жиру), дає змогу покращити оцінку ефективності реабілітаційних програм лікування хронічного обструктивного захворювання легень.

Перспективою подальших досліджень є використання модифікованого індексу BODE з урахуванням трофологічного статусу пацієнта

для оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ та ефективності базисної терапії.

Література

1. Кароли Н.А. Индекс BODE как неблагоприятный прогностический фактор при хронической обструктивной болезни легких (по результатам проспективного динамического наблюдения) / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Терапевт. арх. – 2007. – № 3. – С. 11-14.
2. Травина Э.В. Характеристика тяжести течения ХОЗЛ у больных с метаболическим синдромом с использованием шкалы BODI / Е.В. Травина, А.А. Хренов // Тавр. мед.-биол. вестник. – 2010. – Т. 13, № 3 (51). – С. 196-200.
3. Barnes P.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P.J. Barnes, B.R. Celli // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33. – P. 1165-1185.
4. Borst B. Low-grade adipose tissue inflammation in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease / B. Borst, H.R. Gosker, G. Wesseling [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 94. – P. 1504-1512.
5. Cote C.G. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD / C.G. Cote, B.R. Celli // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 630-636
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (updated 2011) URL: <http://www.gold.copd.org>; 2011.
7. Rutten E.P.A. Malnutrition and obesity in COPD / E.P.A. Rutten, E.F.M. Wouters, F.M.E. Franssen // Eur. Respir. Monogr. – 2013. – Vol. 59. – P. 80-92.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ ПРОГРАММ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С ПОМОЩЬЮ МОДИФИЦИРОВАННОГО ИНДЕКСА BODE НА ОСНОВАНИИ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

А.Я. Ступницька

Резюме. Приводится оценка эффективности реабилитационных программ у больных хронической обструктивной болезнью легких модифицированным индексом BODE с учетом результатов четырех собственных клинических наблюдений с использованием показателей биоимпедансного анализа.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, реабилитационная программа, трофологический статус, индекс BODE.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF REHABILITATION PROGRAMS IN PATIENTS WITH COPD USING A MODIFIED BODE INDEX ON THE BASIS OF THEIR OWN CLINICAL OBSERVATIONS

A. Ya. Stupnytska

Abstract. We present an assessment of the effectiveness of rehabilitation programs in patients with chronic obstructive pulmonary disease by means of a modified BODE index taking into account the results of four clinical observations using findings of bioimpedance analysis.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, rehabilitation program, trophological status, index BODE.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.М. Христич

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 253-256

Надійшла до редакції 17.10.2014 року

Проблеми викладання

УДК 615:37.091.322-057.87

Н.І. Волощук, О.М. Денисюк

ІНДИВІДУАЛЬНА РОБОТА В СТУДЕНТСЬКОМУ НАУКОВОМУ ГУРТКУ КАФЕДРИ ФАРМАКОЛОГІЇ ЯК ФАКТОР ФОРМУВАННЯ ПРОФЕСІЙНИХ КОМПЕТЕНЦІЙ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Резюме. У статті висвітлена роль студентського наукового гуртка як виду самостійного навчання, що спонукає студентів аналізувати та систематизувати наукову інформацію, проводити експериментальні дослідження, здійснювати інтерпретацію отриманих результатів та оприлюднювати їх на наукових зібраннях

різного рівня. Показана роль науково-дослідної роботи студентів в інтенсифікації педагогічного процесу при вивченні фармакології.

Ключові слова: науково-дослідна робота, студентський науковий гурток, фармакологія.

Вступ. Вища школа в нашій країні перебуває в ситуації постійних змін, які пов'язані з переглядом як змістовних, так і процесуальних аспектів навчання майбутніх висококваліфікованих спеціалістів [4]. Сьогодні, враховуючи шалений темп розвитку медичних знань, конкурентоспроможний лікар-фахівець повинен вміти глибоко мислити, прогнозувати і приймати оперативні рішення. Це дало б змогу працювати в умовах не тільки української, а і Європейської та світової медицини. Саме тому питання формування пізнавальної активності, прагнення до професійного саморозвитку в студентів-медиків набувають особливої актуальності. Одним з ефективних шляхів формування в студентів навичок саморозвитку є робота в студентському науковому гуртку, розширює освітній досвід за допомогою залучення їх до наукових досліджень в академічному середовищі кафедри і вишу [1, 3].

Мета дослідження. Охарактеризувати роботу та відобразити особливості засвоєння студентами теоретичного матеріалу та практичних навичок з фармакології під час роботи в студентському науковому гуртку.

Основна частина. Як відомо, робота лікаря складається з умінь поставити діагноз і призначити адекватне лікування. Основи останнього закладаються при вивченні фармакології. Фармакологія як навчальна дисципліна має свої особливості порівняно з іншими предметами – постійна зміна ринку лікарських засобів (одні препарати вилучаються, інші, нові – додаються). Тому дуже важко встигнути за такими змінами, адже постійно змінювати програму навчання неможливо. Не збільшується також і кількість годин на викладання предмета, що дало б змогу розширити і поглибити знання та практичні навички студентів з фармакології. Тому невід'ємною частиною навчального процесу стає індивідуальна та самостійна робота студента, і особливо її позааудиторна складова, яка реалізується, у тому числі і через роботу в студентському науковому гуртку.

Колективом кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова приділяється велика увага роботі студентського гуртка, який започаткований засновником Вінницької школи фармакологів професором Олександром Олександровичем Столярчуком більш як 50 років тому. Традиції гуртка зберігаються на сьогоднішній день. Ефективність роботи гуртка зумовлена великим бажанням студентів працювати та особистою зацікавленістю викладачів. Щорічно в гуртку працюють біля 30-35 студентів не тільки третього курсу, на якому вивчається фармакологія, а й студенти старших курсів, які продовжують активно працювати, захопившись процесом наукових досліджень. Слід зазначити, що якщо для студентів III курсу робота в гуртку носить пізнавальний характер, то для студентів старших курсів вона дає можливість займатися самостійною науковою роботою.

Основними завданнями студентського наукового гуртка є:

- пропаганда серед студентів різних форм наукової творчості у відповідності з принципом єдності науки і практики;
- розвиток інтересу до фундаментальних досліджень та формування мотивації до дослідницької роботи;
- сприяння поглибленому засвоєнню матеріалу;
- виховання творчого ставлення до своєї професії через дослідницьку діяльність;
- підвищення якості професійної підготовки студентів;
- підготовка кваліфікованих наукових кадрів для магістратури та аспірантури.

Робота фармакологічного гуртка здійснюється за наступними напрямками:

- поглиблене вивчення лікарських засобів із фармакологічних груп, які входять до навчальної програми з експериментальною демонстрацією їх властивостей на лабораторних тваринах;

- самостійне оволодіння методиками експериментальних досліджень на лабораторних тваринах, індивідуальне (під керівництвом викладача) виконання фрагментів наукових досліджень у рамках НДР кафедри та / або допомога при виконанні таких досліджень, аналіз та узагальнення результатів і виступи на засіданнях гуртка або студентських наукових конференціях;
- реферативні доповіді на основі аналізу даних літератури про властивості нових груп та окремих препаратів;
- новітні технології, які використовуються для розробки та створення лікарських засобів;
- питання загальної фармакології та інших актуальних питань (поліпрагмазія, система фармаконагляду в Україні, біологічно активні добавки та їх використання, брендів та генеричні препарати тощо).

Ці питання презентуються на відкритих засіданнях студентського наукового гуртка, куди запрошуються всі бажані студенти – третьокурсники.

Як правило, у вересні розпочинається робота гуртка, складається план на рік, підбір тем, які будуть обговорюватися. Засідання гуртка, на яких доповідаються отримані результати, відбуваються щомісяця.

Однією з цікавих форм роботи гуртка є проведення навчального експерименту. Відомо, що експеримент може бути не тільки науковим, а й навчальним. Він є гарним дидактичним засобом. У порівнянні з науковими експериментами вони мають функцію сприяння пізнанню або функцію сприяння засвоєнню. Завдяки навчальним процесам, організованим у вигляді експериментів, забезпечується конкретно-наочний підхід до засвоєння студентами навчального матеріалу [2]. Навчальний фармакологічний експеримент на лабораторних тваринах (шурах, мишах, кролях) дає змогу наочно показати класичні властивості добре відомих лікарських засобів. До числа таких дослідів належать експерименти з демонстрації міорелаксуючої дії дитиліну, антихолінестеразних ефектів прозерину, протисудомної дії діазепаму та ін. Одним із варіантів навчального експерименту є перегляд відеофільмів відповідного змісту. Це сприяє більш глибокому запам'ятовуванню отриманих знань, адже відомо, що 80 % інформації людина сприймає через органи зору.

Науково-дослідна робота гуртка тісно пов'язана з напрямками науково-дослідницької роботи кафедри стосовно доклінічного дослідження фармакологічних властивостей біологічно активних сполук (актопротекторних, церебро-, кардіо- та гастропротекторних, антигіпоксичних, протиішемічних, протизапальних, знеболювальних, протисудомних та ін.). Кафедра фармакології тісно співпрацює з науково-дослідними лабораторіями Інституту органічної хімії НАН України, Запорізького державного медичного університету, Національного університету «Львівська політехні-

ка», ПАТ НВЦ «Боршагівський ХФЗ», фармацевтичної фірми «Дарниця». Робота, до якої активно залучаються гуртківці, проводиться на базі Науково-дослідної лабораторії доклінічного вивчення фармакологічних речовин, акредитованої МОЗ України.

Наукова робота гуртківців здійснюється за загальновідомою схемою наукового аналізу: вибір теми → стратегія і тактика досліджень → робота з науковою літературою → проведення експерименту досліджень → аналіз отриманих результатів → критерії якості дослідження → формування тексту наукової роботи.

Результати такої роботи знаходять своє відображення у виступах студентів на конференціях різного рівня, де вони, апробуючи свої навчально-дослідницькі роботи, проявляють навички ораторського мистецтва, вміння самостійно міркувати, висловлювати свої погляди на проблеми. Як правило, це цікаві доповіді у вигляді мультимедійних презентацій. Кожний доповідач відповідає на поставлені запитання, бере участь у обговоренні. Критеріями оцінки виступів є їх актуальність, самостійність, викладення матеріалу, отримані результати, наочність, вміння відповідати на поставлені запитання та відстоювати свою точку зору. Переможців нагороджують дипломами. Кращі доповіді рекомендують до участі в загальноуніверситетській конференції.

З року в рік зростає активність студентів і їх бажання займатися науково-дослідницькою роботою. Про це свідчить збільшення кількості опублікованих студентських наукових робіт. Велика увага приділяється спільним публікаціям у фахових наукових виданнях співробітників кафедри та студентів. Підготовка тез доповідей та статей за матеріалами проведених досліджень формує у студентів вміння аналізувати результати роботи, робити прогнози. Автори кращих студентських робіт мають змогу брати участь у наукових конференціях в інших медичних вишах.

Висновок

Таким чином, студентська науково-дослідна робота забезпечує належну підготовку фахівців, яка відповідає державним стандартам, і є важливим чинником у формуванні професійних компетенцій у студентів-медиків. Студент набуває навичок, які йому знадобляться протягом усього життя: самостійність суджень, уміння концентруватися, постійно збагачувати власний запас знань. Крім цього, успішна робота в студентському науковому гуртку, досягнення та науковий досвід стануть значною віхою в їх професійній кар'єрі.

Перспективи подальших досліджень. Для підвищення ролі студентського наукового гуртка вважаємо необхідним більш активно проводити спільні засідання наукових гуртків кафедри фармакології з науковими гуртками інших теоретичних дисциплін, а також клінічними кафедрами з актуальних проблем медицини; більш широко

здійснювати направлення кращих студентських робіт для участі в міжвишівських Всеукраїнських та міжнародних конференціях.

Література

1. Горчакова Н. О. Робота студентів у науковому гуртку – вид самостійного навчання відповідно до європейських стандартів / Н.О. Горчакова, Т.Ю. Небесна: матеріали Всеукраїнської навчально-наукової конференції, присвяченої 55-річчю Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України [«Впровадження нових технологій за кредитно-модульної системи організації навчального процесу ВМ(Ф)НВ III-IV рівнів акредитації»] (м. Тернопіль,

26-27 квітня 2012 р.). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2012. – С. 118-119.

2. Бобирьов В.М. Методологія навчального експерименту при викладанні базисної фармакології / В.М. Бобирьов, Т.О. Дев'яткіна, О.М. Важнича // Мед. освіта. – 2010. – № 4. – С. 46-48.
3. Шумко Б.І. Студентський науковий гурток як шлях підвищення рівня знань за кредитно-модульною системою / Б.І. Шумко, В.В. Шульгіна, Л.Я. Федонюк // Мед. освіта. – 2013. – № 1. – С. 81-83.
4. Фіцула М.М. Педагогіка вищої школи: Навч. посібник / М.М. Фіцула. – К.: Академвидав, 2006. – 352 с.

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РАБОТА В СТУДЕНЧЕСКОМ НАУЧНОМ КРУЖКЕ КАФЕДРЫ ФАРМАКОЛОГИИ КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ

Н.И. Волощук, О.Н. Денисюк

Резюме. В статье освещена роль студенческого научного кружка как вида самостоятельного обучения, которое учит студентов анализировать и систематизировать научную информацию, проводить экспериментальные исследования, осуществлять интерпретацию полученных результатов и обнародовать их на научных собраниях разного уровня. Показана роль научно-исследовательской работы студентов в интенсификации педагогического процесса при изучении фармакологии.

Ключевые слова: научно-исследовательская работа, студенческий научный кружок, фармакология.

INDIVIDUAL WORK AT THE STUDENTS SCIENTIFIC CIRCLE OF PHARMACOLOGY DEPARTMENT AS A FACTOR FOR PROFESSIONAL COMPETENCE FORMATION

N.I. Voloshchuk, O.M. Denysiuk

Abstract. The article deals with the role of student scientific circle as a form of self-education that teaches students to analyze and organize scientific information, conduct experimental research, make the interpretation of the results and make them public at various scientific conferences. The role of research work of students in educational process intensification in the study of pharmacology has been shown.

Key words: scientific research work, student scientific circle, pharmacology.

National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya)

Рецензент – проф. І.І Заморський

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 257-259

Надійшла до редакції 06.10.2014 року

УДК 378.147.016:616.1/4-07]-057.87-044.337

Н.С. Михайловська, М.О. Шальміна, С.А. Моргунова, Г.В. Грицай

ШЛЯХИ УДОСКОНАЛЕННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ НАВЧАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ З ДИСЦИПЛІНИ «ПРОПЕДЕВТИКА ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ» ЗА КРЕДИТНО-МОДУЛЬНОЮ СИСТЕМОЮ ДЛЯ СТУДЕНТІВ, ЯКІ НАВЧАЮТЬСЯ ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ «СТОМАТОЛОГІЯ»

Запорізький державний медичний університет

Резюме. У статті наведені особливості організації навчального процесу з дисципліни «Пропедевтика внутрішньої медицини» для студентів, які навчаються за спеціальністю «Стоматологія», за кредитно-модульною системою на кафедрі загальної практики – сімейної медицини Запорізького державного медичного університету. Продемонстровано, що удосконалення навчального процесу за кредитно-модульною системою дозво-

ляє набути високого рівня знань, необхідних для майбутньої практичної діяльності лікаря-стоматолога, що, у свою чергу, буде сприяти досягненню кінцевої мети навчання – підготовці кваліфікованого конкурентоспроможного спеціаліста.

Ключові слова: кредитно-модульна система, пропедевтика внутрішньої медицини, лікар-стоматолог.

Вступ. На сьогодні підготовка медичних кадрів у вищих медичних навчальних закладах України здійснюється за кредитно-модульною системою відповідно до вимог Болонської декларації. Кредитно-модульна система організації навчального процесу, як основа Європейської кредитно-трансферної та акумулюючої системи – ECTS, має на меті [1, 3, 5]:

- підвищення можливостей студентської мобільності,
- досягнення сумісності програм підготовки та кваліфікацій,
- забезпечення навчання студентів за індивідуальною варіативною частиною освітньо-професійних програм,
- підвищення якості підготовки фахівців та їх конкурентоспроможності,
- забезпечення доступу до ринків праці,
- посилення престижу вищої освіти України.

Європейська кредитно-трансферна система спрямована на оптимізацію навчального процесу, яка пов'язана зі зростанням вимог до студента, його вмінням аналізувати та засвоювати велику кількість інформації в обмежений термін з одночасним формуванням практичних навичок та вмінь [4, 6].

Тому, основним завданням кредитно-модульної системи організації навчального процесу є підбір таких форм і методів навчання, які дозволять не лише надати студенту нові знання, але й залучити студента в систему безперервної професійної освіти та самоосвіти.

Основна частина. Однією з необхідних умов організації навчального процесу за кредитно-модульною системою є наявність робочої навчальної програми з дисципліни. У Запорізькому державному медичному університеті (ЗДМУ) організація навчального процесу з дисципліни «Пропедевтика внутрішньої медицини» для студентів, які навчаються за спеціальністю «Стоматологія», здійснюється за кредитно-модульною системою відповідно до вимог типової програми

[1, 6]. Метою навчання студентів є придбання професійних знань, умінь і навичок для формування алгоритму рішення практичних завдань, формування клінічного мислення і професійної поведінки [4].

Дисципліна «Пропедевтика внутрішніх хвороб» першою знайомить студента з клінікою, надає перші навички вірного спілкування з хворим і практичного підходу до його обстеження [7]. У результаті вивчення навчальної дисципліни «Пропедевтика внутрішньої медицини» студент, який навчається за спеціальністю «Стоматологія», повинен знати: основи етики та деонтології; принципи розпитування хворого за традиціями вітчизняної терапевтичної школи; методику проведення об'єктивного обстеження хворих; основні синдроми при захворюваннях внутрішніх органів та пояснювати механізми їх розвитку; методи обстеження та сучасні класифікації при захворюваннях внутрішніх органів; принципи надання хворим невідкладної допомоги, що може стати вирішальним фактором життя та здоров'я хворого.

У процесі навчання студенти повинні оволодіти методикою розпитування та фізикального обстеження хворих із патологією внутрішніх органів; вміти узагальнювати результати розпиту та огляду хворих і вирізняти на їх підставі основні симптоми і синдроми; трактувати взаємозв'язок скарг хворого та проводити попередню оцінку щодо ураженої системи організму.

Стоматолог постійно контактує з великою кількістю пацієнтів. Уважне спостереження за ротовою порожниною дає багато інформації про стан внутрішніх органів людини. Тому одним із завдань пропедевтики внутрішніх хвороб є вивчення взаємозв'язку між хворобами внутрішніх органів та станом слизової оболонки ротової порожнини та язика. З одного боку, це поглиблює професійні знання лікаря-стоматолога, з іншого – робить його важливим учасником процесу ранньої діагностики та профілактики поширених внутрішніх хвороб.

Робочу програму дисципліни «Пропедевтика внутрішньої медицини» для студентів, які навчаються за спеціальністю «Стоматологія», розроблено на підставі типової програми для студентів 2-5-х курсів стоматологічних факультетів ВМНЗ III-IV рівнів акредитації, затвердженої Головним управлінням освіти, науки та інформаційно-аналітичного забезпечення МОЗ України від 2010 року. Відповідно до робочої програми на вивчення цієї дисципліни відведено 45 годин (1,5 кредити): 6 годин – лекції, 24 години – практичні заняття та 15 годин – самостійної роботи. Програма складається з одного модуля, що містить один змістовний модуль.

Під час вступної лекції до відома студентів-стоматологів доводиться вся необхідна інформація, яка стосується термінів, порядку та умов здійснення модульного контролю.

На кафедрі загальної практики – сімейної медицини ЗДМУ при вивченні дисципліни «Пропедевтика внутрішньої медицини» передбачається застосування різних методів визначення рівня підготовки студентів:

- тестовий контроль,
- розв'язування ситуаційних задач,
- контроль практичних навичок (курація хворих, аналіз результатів лабораторно-інструментального обстеження, обґрунтування діагнозу на підставі синдромального підходу).

На кожному практичному занятті проводиться тестовий контроль вихідного рівня знань, далі здійснюється опитування за темою заняття. Під керівництвом викладача проводиться клінічний розбір хворих з патологією внутрішніх органів. Обов'язково звертають увагу на наявність порушень слизових оболонок ротової порожнини при різній патології внутрішніх органів. Заняття завершується проведенням тестового контролю заключного рівня знань студентів.

Сучасне забезпечення якісної освіти лікарів-стоматологів потребує від викладачів безперервного вдосконалення та креативних ідей, реалізованих на надійній матеріально-технічній базі. Тому викладачі кафедри постійно працюють над удосконаленням методики викладання дисципліни. Інноваційною формою науково-методичного забезпечення навчальної діяльності на кафедрі є пакет навчально-методичних матеріалів для студентів за спеціальністю «Стоматологія», який містить:

- тексти та конспекти лекцій;
- методичні розробки до практичних занять та самостійної позааудиторної роботи студентів;
- збірки тестових завдань для перевірки базисного, поточного та заключного рівня знань студентів;
- інформаційні стенди, відеофільми, мультимедійні презентації.

Формування практичних навичок може здійснюватися лише із застосуванням діяльнісного підходу в навчанні, який полягає в активному

отриманні знань та подальшим умінням їх застосовувати [2]. Тому особлива увага приділяється розв'язанню ситуаційних задач, що потребує від студентів не лише знання теоретичних основ дисципліни, а і вміння логічно мислити, аналізувати інформацію та її узагальнювати.

Співробітниками кафедри розроблений навчальний посібник, використання якого полегшує студентам засвоєння основних питань із пропедевтики внутрішніх хвороб та дозволяє викладачу проводити контроль початкового рівня знань кожного студента.

Важливим аспектом викладання пропедевтики внутрішніх хвороб для студентів-стоматологів є збільшення наочності за рахунок використання комп'ютерної техніки, відеофільмів, слайдів та фотографій за нозологічними одиницями для підвищення засвоєння матеріалу.

Оцінку рівня знань студента за практичними заняттями з дисципліни проводять за бальною системою. Максимальна кількість балів, яку студент може набрати при вивченні модуля, становить 200, у тому числі за поточну навчальну діяльність – 120 балів. За результатами модульного підсумкового контролю – 80 балів. Підсумковий модульний контроль вважається зарахованим, якщо студент набрав не менше 50 балів. Для оцінювання поточної навчальної діяльності використовується єдина шкала, яка визначає фіксовані значення для максимально можливої (110 балів, якщо поточні оцінки – «відмінно») та мінімально необхідної (60 балів, якщо поточні оцінки – «задовільно») кількості балів. Бали за поточну успішність прив'язуються до середньої арифметичної оцінки за традиційною п'ятибальною системою незалежно від кількості занять у модулі.

На кафедрі існує система заохочувальних додаткових балів, які отримуються при виконанні студентами різних видів індивідуальної роботи: участь у роботі студентського наукового гуртка на кафедрі, підготовка доповіді та виступ на студентській науковій конференції, отримання призового місця та нагороди на конференції та олімпіаді. При цьому, індивідуальна робота студентів оцінюється за кожен вид роботи з урахуванням якості її виконання. Максимальна кількість балів, яка може добавлятися до кількості балів поточної успішності, не може перевищувати 10 балів.

Самостійна робота студентів, яка передбачена в темі поряд з аудиторною роботою, оцінюється під час поточного контролю теми на відповідному занятті. Засвоєння тем, які виносяться лише на самостійну роботу, контролюється при підсумковому модульному контролі.

Після завершення вивчення всіх тем модуля, на останньому контрольному занятті, для виявлення кінцевих отриманих знань студента, здійснюється інтегруючий підсумковий модульний контроль, який дозволяє в цілому оцінити глибину знань засвоєного студентом матеріалу. До підсумкового модульного контролю студент допускається за умови повного виконання завдань,

передбачених робочою навчальною програмою, та набрання мінімальної кількості балів із модуля. Оцінювання модуля проводиться з урахуванням суми балів за поточну навчальну діяльність, індивідуальну роботу та підсумковий модульний контроль.

Таким чином, організація навчального процесу дисципліни «Пропедевтика внутрішньої медицини» для студентів за спеціальністю «Стоматологія» на кафедрі загальної практики – сімейної медицини ЗДМУ дозволяє активно впроваджувати в навчальний процес основні положення Болонської декларації.

Висновок

Удосконалення організації навчального процесу з дисципліни «Пропедевтика внутрішньої медицини» за кредитно-модульною системою для студентів, які навчаються за спеціальністю «Стоматологія», дозволяє набути якісні знання, необхідні для майбутньої практичної діяльності лікаря-стоматолога, що, у свою чергу, буде сприяти досягненню кінцевої мети навчання – підготовці кваліфікованого конкурентоспроможного спеціаліста.

Література

1. Вища освіта України і Болонський процес: навч. посіб. / [М.Ф. Степко, Я.Я. Болюбаш, В.Д. Шинкарук та ін.]; за ред. В.Г. Кременя. – Тернопіль: Навч. книга-Богдан, 2004. – 384 с.
2. Деякі аспекти реформування вищої медичної освіти / Ю.М. Колесник, Ю.М. Нерянов, М.О. Авраменко [та ін.] // Мед. освіта. – 2013. – № 2. – С. 69-72.
3. Медична освіта у світі та Україні: Додипломна освіта. Післядипломна освіта. Безперервний професійний розвиток / [Ю.В. Поляченко, В.Г. Передерій, О.П. Волосовець та ін.]. – К.: Книга плюс, 2005. – 383 с.
4. Основні засади розвитку вищої освіти України в контексті Болонського процесу (документи і матеріали 2003 – 2004 рр.) / за ред. В.Г. Кременя. – К.; Тернопіль: Вид-во ТДПУ, 2004. – 147 с.
5. Педагогіка вищої школи: навчальний посібник / [за ред. З.І. Курлянд]. – К.: Знання, 2007. – 495 с.
6. Про запровадження у вищих навчальних закладах навчальної дисципліни «Вища освіта і Болонський процес»: наказ МОН України № 414 від 21.05.2004 // Вища освіта України і Болонський процес: навч. посіб. / [М.Ф. Степко, Я.Я. Болюбаш, В.Д. Шинкарук та ін.]; за ред. В.Г. Кременя. – Тернопіль: Навч. книга-Богдан, 2004. – С. 13.
7. Проблеми інтеграції української медичної освіти у світовий освітній простір: матеріали Всеукр. навчально-наук. конф. – Тернопіль: ТДМУ, 2009. – 314 с.

ПУТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА ПО ДИСЦИПЛИНЕ «ПРОПЕДЕВТИКА ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ» В СООТВЕТСТВИИ С КРЕДИТНО-МОДУЛЬНОЙ СИСТЕМОЙ ДЛЯ СТУДЕНТОВ, ОБУЧАЮЩИХСЯ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «СТОМАТОЛОГИЯ»

Н.С. Михайловская, М.А. Шальмина, С.А. Моргунова, А.В. Грицай

Резюме. В статье представлена организация учебного процесса по дисциплине «Пропедевтика внутренней медицины» для студентов, обучающихся по специальности «Стоматология», в соответствии с кредитно-модульной системой на кафедре общей практики – семейной медицины Запорожского государственного медицинского университета. Показано, что усовершенствование организации учебного процесса за кредитно-модульной системой позволяет получить высокий уровень знаний, необходимых для будущей практической деятельности врача-стоматолога, что, в свою очередь, будет способствовать достижению конечной цели обучения – подготовке квалифицированного конкурентоспособного специалиста.

Ключевые слова: кредитно-модульная система, пропедевтика внутренней медицины, врач-стоматолог.

IMPROVEMENT OF THE EDUCATIONAL PROCESS IN DISCIPLINE «PROPEDEUTICS OF INTERNAL MEDICINE» ACCORDING TO THE CREDIT-MODULAR SYSTEM FOR DENTISTRY STUDENTS

N.S. Mykhailovska, M.A. Shalmina, C.A. Morhuntsova, A.V. Hrytsay

Abstract. This article presents the organization of the educational process for the discipline «Propedeutics of Internal Medicine» for students majoring in «Dentistry» in accordance with the credit-modular system for the department of general practice – family medicine in the Zaporizhzhya State Medical University. It is shown that the credit-modular system of educational process provides a high level of knowledge required for the future practice of a dentist, which in turn will contribute to the ultimate goal of education – training of a qualified competitive specialist.

Key words: the credit-modular system, propedeutics of internal medicine, dentist.

State Medical University (Zaporizhzhya)

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 260-262

Надійшла до редакції 13.10.2014 року

УДК 378.091.27:615:547

*О.О. Перепелиця, А.М. Грозав***ПРОБЛЕМИ ПІДГОТОВКИ ПРОВІЗОРІВ З КУРСУ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ
ДО ЛП «КРОК 1. ФАРМАЦІЯ»**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У статті розглянуто проблеми підготовки фармацевтів з курсу органічної хімії до «КРОК 1. Фармація». Низькі показники успішності з дисципліни на ліцензійному інтегрованому іспиті пояснюються низьким вихідним рівнем знань студентів з органічної хімії, що пов'язано з недостатньою кількістю годин, виділе-

них на дисципліну за програмою рівня стандарту в загальноосвітніх навчальних закладах III ступеня. Запропоновано стратегію поетапної підготовки студентів-фармацевтів до іспиту.

Ключові слова: «КРОК 1. Фармація», органічна хімія, успішність.

Вступ. Ліцензійний інтегрований іспит (ЛП) як форма незалежного оцінювання рівня професійної компетентності студентів є важливим рейтинговим показником якості освітньо-виховного процесу у вищих медичних (фармацевтичних) навчальних закладах України. Тому підготовка студента до ліцензійних іспитів «КРОК 1» і «КРОК 2» розпочинається з першого дня навчання студентів на першому курсі. Тестовий іспит «КРОК 1. Фармація» є семестровим екзаменом і вимірює показники якості фахової компоненти базової вищої освіти [3], підготовку до якого забезпечують викладачі-предметники з восьми дисциплін, які входять до структури ЛП. Проведена робота зі студентами досвідчених викладачів мала б забезпечити високі результати успішності, зокрема з органічної хімії. Проте у 2013 році з органічної хімії на ЛП зафіксовані найнижчі показники, порівняно з іншими дисциплінами. При цьому, така ж тенденція виявлена в усіх медичних (фармацевтичних) ВНЗ України [1].

Мета дослідження. Виявити причини низької якості знань студентів фармацевтичного факультету з органічної хімії.

Матеріал і методи. Соціологічним дослідженням, проведеним у 2013-2014 н.р., охоплено 91 студент 2-4-го курсів фармацевтичного факультету БДМУ. Карта опитування студентів охоплювала питання щодо профілю школи, в якій навчався респондент; кількості уроків з хімії на тиждень; підготовки до зовнішнього незалежного оцінювання (ЗНО), бала з хімії на ЗНО. Предметом аналізу були якісні та кількісні показники: 1) кількість годин, виділених на вивчення хімії в школі; 2) узгодженість програм ЗНО та шкільного курсу різних рівнів; 3) результат ЗНО як критерій знань із шкільного курсу хімії; 4) результати ЛП «КРОК 1. Фармація» з органічної хімії.

Результати дослідження та їх обговорення. Низькі результати з органічної хімії на ЛП в усіх медичних (фармацевтичних) навчальних закладах України свідчать, що проблема знаходиться не на рівні викладання органічної хімії в університетах, а глибше – на рівні викладання у школі.

Викладання хімії в основній школі ведеться за програмою для загальноосвітніх навчальних закладів (7-9-ті класи) [5], у 10-11-му кл. – за про-

грамами рівня стандарту, академічного, профільного, з поглибленим вивченням, вибір якої відповідає профілю школи (класу) [6]. За програмою з хімії у 8-9-му класах відведено по 2 год на тиждень (табл. 1). Програма охоплює основи хімічних знань, необхідні для повсякденного життя і загальнокультурної підготовки, а також закладає підґрунтя для подальшого вдосконалення хімічних знань у старшій школі.

Програма з хімії для 10-11-го класів на рівні стандарту призначена для навчання хімії у класах суспільно-гуманітарного, філологічного, художньо-естетичного напрямів та в класах фізико-математичного, інформаційно-технологічного і спортивного профілів [6]. Кількість годин, відведених на вивчення хімії, відповідає чинним навчальним планам, затвердженим Міністерством освіти і науки України – по 1 год на тиждень в 10-му і 11-му класах (табл. 1). У старших класах програма рекомендує застосовувати завдання прикладного характеру, елементи ужиткової хімії, проектну діяльність, що для учня, який не планує пов'язувати свою майбутню професію з хімічними дисциплінами, є цілком достатнім, але не є повним для спеціальностей хімічного спрямування. Серед опитаних 56 % студентів фармацевтичного факультету навчалися у школі за програмою рівня стандарту.

Програма з хімії академічного рівня призначена для класів фізичного, екологічного, біолого-фізичного, географічного, біотехнологічного профілів навчання [6] та передбачає по 1 год на тиждень у 10-му та по 2 год на тиждень в 11-му класі (табл. 1). Вивчення хімії на академічному рівні мало б підготувати учнів до подальшого опанування предмета у ВНЗ. Проте в програмі неповно висвітлені питання класифікації, ізомерії, номенклатури та способів добування карбонових кислот, естерів, жирів, вуглеводів, амінів, амінокислот, а передбачена програмою кількість демонстрацій і лабораторних дослідів майже не відрізняється від рівня стандарту. Серед опитаних 23,1 % студентів навчалися у школі за програмою академічного рівня викладання.

У класах біолого-хімічного, хіміко-технологічного, агрохімічного, фізико-хімічного профілів хімію вивчають на профільному рівні по

Таблиця 1

Розподіл годин з хімії за програмами різних рівнів викладання

Рівень викладання	7-й клас	8-й клас	9-й клас	10-й клас	11-й клас
Рівень стандарту	35	70	70	35	35
Академічний рівень	35	70	70	35	70
Профільний рівень	35	70	70	140	210
З поглибленим вивченням	35	70	70	140	210

Таблиця 2

Відповідність змісту шкільного курсу органічної хімії в програмах різних рівнів програми зовнішнього незалежного оцінювання

Розділи/теми	Кількість параграфів (пунктів теми) у розділі/темі			
	Рівень стандарту	Академічний рівень	Профільний рівень	Програма ЗНО
Теорія будови органічних сполук	3	4	12	15
Вуглеводні	1	22	24	24
Природні джерела вуглеводнів та їх переробка	6	5	5	6
Оксигеновмісні сполуки	11	39	44	48
Нітрогеновмісні сполуки	0	11	17	18
Синтетичні ВМС і полімерні матеріали на їх основі	3	6	8	8
Розв'язування задач	0	1	1	1
Всього	24	88	111	120

4 год на тиждень у 10-х та 6 год на тиждень в 11-х класах (табл. 1), що, на нашу думку, є достатнім. У програмі збільшено увагу до хімічного експерименту, як важливого методу наукового пізнання властивостей речовин, що має неабияке значення у підготовці до ЗНО з хімії. Для активізації розумової діяльності учнів і свідомого засвоєння матеріалу в структурі змісту навчального матеріалу передбачено години для розв'язування розрахункових задач [6]. Серед опитаних тільки 13,2 % студентів вивчали хімію на профільному рівні.

Програма з поглибленим вивченням хімії орієнтує на підготовку до здобуття вищої хімічної, медичної, біологічної чи технологічної освіти. Завдання курсу полягає в поглибленій допрофесійній підготовці випускників шкіл, які бажають у майбутньому набути спеціальність, пов'язану з використанням хімічних знань. Програма з хімії для поглибленого вивчення в 10-му класі містить курс неорганічної хімії (4 год на тиждень) та практикум з основ хімічного аналізу (2 год на тиждень), які вивчаються паралельно; в 11-му класі містить курс органічної хімії та узагальнений курс з основ загальної хімії (6 год на тиждень); курс з основ хімічної технології (хімія у промисловості – для міських шкіл) або з основ агрохімії (хімія в сільському господарстві – для

сільських шкіл), які вивчаються як курси за вибором упродовж 10-го та 11-го класів (по 1 год на тиждень) [6]. Серед опитаних студентів тільки один навчався за програмою з поглибленим вивченням хімії.

Різниця в кількості годин, виділених на хімію за програмою рівня стандарту та профільного становить 280 год (табл. 1), не говорячи про те, що теми програми рівня стандарту мають описовий, а теми програми профільного рівня – суто хімічний характер. Зрозуміло, що така істотна різниця за кількістю годин та за змістом у програмах різних рівнів викладання не може не впливати на рівень знань учнів. Результати проведеного дослідження свідчать, що з профільних за біолого-хімічним спрямуванням класів на 2-4-му курсах фармацевтичного факультету БДМУ навчається лише 10 студентів, що становить 11,1 % від усіх опитаних. Не дивно, що улюбленим предметом зі школи хімію (профільний предмет при вступі на спеціальність «Фармація») називають лише 12,1 % респондентів. А якщо ще зважити, що відсоток студентів зі шкіл сільської місцевості становить 51,6 %, де іноді немає можливостей забезпечити навіть демонстраційний експеримент, не говорячи вже про широкопрофільність викладачів, які читають по 2-3 і більше предметів, то стає зрозумілим рівень досягнень

Таблиця 3

Теми з хімії в програмі зовнішнього незалежного оцінювання, які не внесені в програму шкільного курсу хімії рівня стандарту

№	Назва теми	Параграф (пункт теми)
1	Теоретичні основи органічної Хімії	Гібридизація електронних орбіталей атома Карбону; sp^3 -, sp^2 -, sp -гібридизація
		Номенклатура органічних сполук
		Просторова (геометрична, або цис-транс-) ізомерія
		Взаємний вплив атомів або груп атомів у молекулах органічних сполук
		Класифікація хімічних реакцій в органічній хімії (реакції приєднання, заміщення, ізомеризації)
2	Алкани	Хімічні властивості, способи добування алканів, застосування
3	Алкени	Загальна формула алкенів, номенклатура, ізомерія, будова молекул, способи добування, застосування; якісні реакції на подвійний зв'язок
4	Алкіни	Загальна формула алкінів, їх номенклатура, ізомерія, будова молекул; способи добування етину, застосування; якісні реакції на потрійний зв'язок
5	Ароматичні вуглеводні. Бензен	Загальна формула аренів гомологічного ряду бензену. Будова, властивості, способи добування бензену; поняття про ароматичні зв'язки, π -електронну систему
6	Спирти	Класифікація спиртів. Номенклатура, ізомерія, способи добування та застосування. Поняття про водневий зв'язок. Якісна реакція на багатоатомні спирти
7	Фенол	Формула фенолу. Будова молекули фенолу, характеристична група в ній; властивості, добування, застосування; якісні реакції на фенол
8	Альдегіди	Загальна формула альдегідів. Будова молекул альдегідів, характеристична (функціональна) група, номенклатура, ізомерія, властивості, добування, застосування; якісні реакції на альдегідну групу
9	Карбонові кислоти	Класифікація карбонових кислот. Загальна формула насичених одноосновних карбонових кислот. Будова, номенклатура, ізомерія одноосновних карбонових кислот, добування
10	Естери. Жири	Загальна формула естерів карбонових кислот. Будова, номенклатура, ізомерія, властивості, добування, застосування. Класифікація жирів, добування
11	Вуглеводи	Класифікація вуглеводів; структурна формула відкритої форми молекули глюкози; властивості глюкози, сахарози, крохмалю і целюлози; добування глюкози, виробництво сахарози і крохмалю; якісні реакції для визначення глюкози і крохмалю
12	Аміни	Характеристична група амінів. Класифікація амінів. Номенклатура, ізомерія, будова, властивості, способи добування та застосування
13	Амінокислоти	Склад і будова молекул, номенклатура, добування, застосування амінокислот. Біполярний іон; ди-, три-, поліпептиди, пептидний зв'язок (пептидна група атомів)
14	Синтетичні ВМР і полімерні матеріали на їх основі	Класифікація високомолекулярних речовин; способи синтезу високомолекулярних речовин; будова і властивості полімерів; термопластичні полімери і пластмаси на їх основі; поняття про натуральні і синтетичні каучуки
15	Розв'язування задач	Виведення молекулярної формули газуватої речовини

учнів з хімії з малокомплектних та малонаповнених шкіл. Отже, респонденти, що навчалися у школі за програмами різних рівнів викладання, знаходяться в нерівноцінних умовах порівняно з тими, хто навчався за програмами профільного рівня, що, безсумнівно, впливає на їх подальшу успішність з дисциплін хімічного спрямування.

Наступним етапом нашого дослідження було проведення порівняльного аналізу відповідності змісту шкільного курсу органічної хімії в програмах різних рівнів програмі ЗНО (табл. 2).

Слід зауважити, що програма шкільного курсу рівня стандарту відрізняється від програми ЗНО на 96 параграфів [7]. У ній повністю відсутні

теми «Арени», «Феноли», «Альдегіди», «Аміни», а окремі теми висвітлено неповно (табл. 3). Ця істотна різниця в кількості та змісті тем доводить, що учень, опанувавши неповний обсяг знань з хімії, досить часто не в змозі самостійно підготуватися до ЗНО з дисципліни. Результати опитування свідчать, що 91,2 % опитаних готувалися до ЗНО додатково. При цьому, у зв'язку з об'єктивними причинами, учні сільських шкіл біолого-хімічного профілю мали результат ЗНО менше 160 балів, а учні з районних та міських шкіл цього профілю – більше 160 балів (рис. 1).

Отже, низький відсоток учнів зі шкіл біолого-хімічного профілю навчання та високий відсо-

Таблиця 4

Етапи щодо підготовки студентів до ЛП «КРОК-1. Фармація»

Заходи	Відповідальний за виконання	Форма проведення	Контроль за виконанням
I. Підготовка до ЛП під час вивчення дисципліни			
1. Перевірка та підготовка бази тестових завдань із дисципліни	Викладач-предметник	-	Завідувач кафедри
2. Розгляд тестів із бази на практичних заняттях	Викладач-предметник, завідувач кафедри	На паперових носіях	Декан факультету (зрізи)
3. Здача тестів з бази як допуск до ПМК	Викладач-предметник	На паперових носіях	Завідувач кафедри, декан
4. Робота зі студентами з «групи ризику»	Викладач-предметник	На паперових та комп'ютерних носіях	Завідувач кафедри
II. Підготовка до ЛП за базою останніх років			
1. Розробка графіка консультацій та претестувань із дисциплін	Відповідальний за підготовку до ЛП	-	Декан
2. Проведення консультацій із дисциплін	Викладач-предметник	-	Завідувач кафедри
3. Проведення тренувальних тестувань	Викладач-предметник	На паперових та комп'ютерних носіях	Відповідальний за підготовку
4. Проведення діагностично-тренінгових тестувань із дисциплін	Викладач-предметник	На паперових носіях	Відповідальний за підготовку
5. Проведення ККР-1	Відповідальний за підготовку	На паперових носіях	Декан
6. Аналіз підготовки студентів та виділення «групи ризику»	Відповідальний за підготовку	-	Декан
7. Робота зі студентами «групи ризику»	Викладач-предметник	На паперових та комп'ютерних носіях	Завідувач кафедри, декан
8. Проведення ККР-2	Відповідальний за підготовку	На паперових носіях	Декан
9. Інформування декана про підготовку студентів до ЛП	Відповідальний за підготовку	-	Декан
III. Підготовка до ЛП за оновленою базою «КРОК-1 Фармація»			
1. Розробка графіка консультацій та тестових зрізів із дисциплін	Відповідальний за підготовку до ЛП	-	Декан
2. Проведення консультацій	Викладач-предметник		Завідувач кафедри
3. Проведення діагностично-тренінгових тестувань із дисциплін	Викладач-предметник	На паперових носіях	Відповідальний за підготовку
4. Проведення ККР-3	Відповідальний за підготовку	На паперових носіях	Декан
5. Виділення «групи ризику» та інформування декана щодо результатів	Відповідальний за підготовку	-	Декан
6. Робота зі студентами «групи ризику»	Викладач-предметник	На паперових та комп'ютерних носіях	Завідувач кафедри, декан
7. Моніторинг роботи студентів під час літніх канікул	Викладачі-предметники, відповідальний за підготовку	На комп'ютерних носіях	Декан
IV. Контроль рівня підготовки до ЛП			
1. Проведення підсумкової ректорської ККР-1	Експерт Центру моніторингу якості освіти	На паперових носіях	Центр моніторингу БДМУ
2. Розробка графіка претестувань із дисциплін ЛП	Відповідальний за підготовку	-	Декан
3. Робота зі студентами з «групи ризику»	Викладач-предметник	На паперових та комп'ютерних носіях	Завідувач кафедри
4. Проведення претестувань	Відповідальний за підготовку	На паперових та комп'ютерних носіях	Декан
5. Проведення підсумкової ректорської ККР-2	Експерт сектору моніторингу якості освіти	На паперових носіях	Центр моніторингу БДМУ
6. Інформування ректора про підготовку до ЛП	Центр моніторингу БДМУ	-	Декан

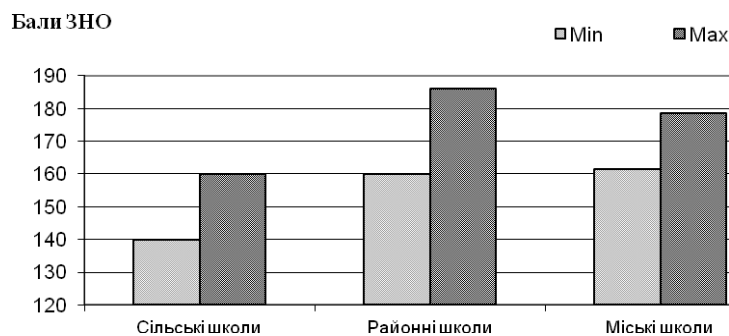


Рис. 1. Результати складання зовнішнього незалежного оцінювання з хімії учнями загальноосвітніх навчальних закладів

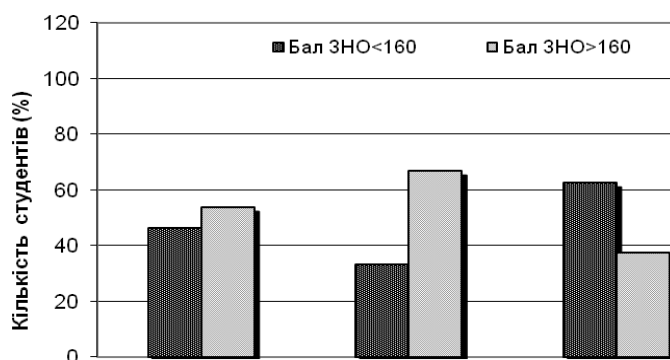


Рис. 2. Розподіл студентів (%) по курсах за результатами зовнішнього незалежного оцінювання з хімії

ток учнів з малокомплектних та малонаповнених сільських шкіл не сприяє високим показникам успішності з хімії на ЗНО.

Порівняльний аналіз результатів ЗНО з хімії та ЛПІ з органічної хімії свідчить, що студенти 4-го курсу, які не здали КРОК у 2013 р., мали бал ЗНО менше 160. Студенти з профільних класів міських та районних навчальних закладів мали із ЗНО більше 160 балів і легко долали поріг ЛПІ – 50,5 %. Результати ЗНО студентів 2-го та 3-го курсів не втішний – 46,3 % і 33,3 % студентів відповідно, мали бал ЗНО з хімії нижчий за 160 (рис. 2).

Отже, ціла низка причин, основною з яких є недостатній обсяг годин у 10-11-му класах (програма рівня стандарту) призводить до низького рівня знань з органічної хімії і відповідно, низької успішності на ЛПІ. Зрозуміло, що викладачі кафедри медичної та фармацевтичної хімії за час, що виділено на викладання органічної хімії, не можуть встигнути довести рівень знань студента, що навчався за програмою рівня стандарту, до рівня шкільного профільного класу та ще й матеріал, рекомендований робочою навчальною програмою, а тому надіяється на високий бал з органічної хімії на ЛПІ до зміни ситуації в шкільній освіті не приходить.

Навіть кроки щодо модернізації змісту загальної середньої освіти пов'язані з впровадженням у 2013-2014 н.р. нового Державного стандарту базової та повної загальної середньої освіти [4] та

Концепції профільного навчання у старшій школі [2], згідно з якою на вивчення профільних предметів може відводитись 5-10 годин на тиждень у 10-11-му класах, не змінить ситуації у вищій школі, якщо на державному рівні не внести доповнення до Умов прийому до ВНЗ України, згідно з яким абітурієнт, що вивчав дисципліну на рівні стандарту, де багаж знань недостатній для подальшого вивчення курсу, не повинен мати права вступати до ВНЗ, де профільною є ця дисципліна, як це має місце в інших країнах, зокрема, у Німеччині, Франції, Швеції, США та ін. Тобто, в атестаті про закінчену повну середню освіту повинно бути вказано рівень викладання кожної дисципліни. Виключення можуть складати учні, що пройшли додаткове навчання на профільних курсах (для прикладу підготовчих) з цієї дисципліни. Надіємось, що уведення у 2014 році прохідного бала з профільної дисципліни на рівні 155 балів частково змінить ситуацію, адже для набору такої кількості балів учню слід мати достатньо високий рівень знань з дисципліни, а це можливо лише при навчанні в профільному класі, на підготовчих курсах чи додатково з викладачем-репетитором.

Зважаючи на вищесказане, нами розроблено стратегію підготовки студентів до ЛПІ, яка охоплює ряд етапів: 1) підготовка до ЛПІ під час вивчення дисципліни; 2) підготовка за загальною базою; 3) підготовка за оновленою базою; 4) контроль рівня підготовки до ЛПІ (табл. 4).

Висновок

Низький рівень знань студентів з органічної хімії й, відповідно, низькі показники успішності на ЛПІ з цієї дисципліни пов'язані з недостатньою кількістю годин, виділених на органічну хімію у старшій школі за програмою з дисципліни рівня стандарту, за якою навчалась більшість теперішніх студентів фармацевтичного факультету.

Перспективи подальших досліджень. Результати досліджень плануємо обговорити на спільних засіданнях опорної кафедри, методичних об'єднаннях викладачів хімії при Інституті післядипломної освіти, у засобах масової інформації та лобювати перед Міністерством освіти і науки питання щодо внесення у сертифікат про середню освіту рівня викладання дисциплін у школі (стандарт, академічний, профільний) та питання стосовно унеможливлення навчання учнів з непрофільних класів на відповідних факультетах.

Література

1. Аналітична довідка до результатів складання ліцензійного іспиту «КРОК 1. Фармація» у 2013 році / Центр

тестування при МОЗ України. – 2013 / www.testcentr.org.ua.

2. Концепція профільного навчання в старшій школі / Наказ № 1456 від 21 жовтня 2013 року / www.mon.gov.ua.
3. Методичні рекомендації з підготовки до ліцензійних інтегрованих іспитів «КРОК 1» і «КРОК 2» як галузевого моніторингу якості вищої медичної освіти відповідно до європейських вимог. – К., 2013. – 14 с.
4. Державний стандарт базової і повної загальної середньої освіти / Постанова Кабінету Міністрів України № 1392 від 23 листопада 2011 р. / www.mon.gov.ua.
5. Програма для загальноосвітніх навчальних закладів. Хімія. 7-9-ті класи. – К.: Ірпінь: Перун, 2005 р. / www.mon.gov.ua.
6. Програми з хімії для профільного навчання учнів загальноосвітніх навчальних закладів: рівень стандарту, академічний рівень, профільний рівень та поглиблене вивчення. 10-11-ті класи. – Тернопіль: Мандрівець, 2011 р. / www.mon.gov.ua.
7. Програма зовнішнього незалежного оцінювання з хімії, 2013 р. / www.osvita.ua.

ПРОБЛЕМЫ ПОДГОТОВКИ ФАРМАЦЕВТОВ ПО КУРСУ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ К «КРОК 1. ФАРМАЦИЯ»

О.О. Перепелица, А.Н. Грозав

Резюме. В статье рассмотрены проблемы подготовки фармацевтов по курсу органической химии к «КРОК 1. Фармация». Низкие показатели успеваемости с дисциплины на лицензионном интегрированном экзамене объясняются низким исходным уровнем знаний студентов по органической химии, что связано с недостаточным количеством часов, выделенных на дисциплину по программе уровня стандарта в общеобразовательных учебных заведениях III ступени. Предложено стратегию поэтапной подготовки студентов-фармацевтов к экзамену.

Ключевые слова: «КРОК 1. Фармация», органическая химия, успеваемость.

PROBLEMS OF PREPARING PHARMACISTS ON ORGANIC CHEMISTRY COURSE FOR “STEP 1. PHARMACY”

O.O. Perepelytsia, A.M. Grozav

Abstract. In this article problems of preparing pharmacists on organic chemistry for “Step 1. Pharmacy” are considered. Low success rates on the subject on the integrated licensing exam are explained by the students' low initial level of knowledge on organic chemistry which is related to the insufficient quantity of teaching hours given to the subject by the III degree secondary schools' standard level program. The strategy of gradual preparation of students-pharmacists to the exam is proposed.

Key words: “Step 1. Pharmacy”, organic chemistry, success rate.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. О.В. Геруш

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 263-268

Надійшла до редакції 21.07.2014 року

УДК 174.4

С.С. Романишин

**ПРОБЛЕМА ФОРМУВАННЯ КОМУНІКАТИВНОЇ КУЛЬТУРИ
СТУДЕНТІВ В АСПЕКТІ МЕДИЧНОЇ ДЕОНТОЛОГІЇ**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. У статті проаналізовано зміст комунікативної культури студентів-медиків в аспекті медичної деонтології. Визначено ефективні шляхи вдосконалення комунікативної культури майбутніх лікарів у процесі їх професійної підготовки.

Ключові слова: медична деонтологія, комунікативна культура, професійне мовлення, міжпредметні зв'язки, інтерактивні методи навчання.

Вступ. В умовах відродження та розбудови національної системи освіти значно зростають вимоги до майбутніх лікарів. Специфіка професійної діяльності медика, як особливої сфери взаємовідносин між людьми, передбачає виховання студентів на засадах високої моральності, гуманізму, толерантності, відповідальності. Адаптація поведінки лікаря, кожне слово, сказане ним, суттєво впливають на стан пацієнта, а іноді визначають і результат лікування. Велике значення мають також і взаємини між персоналом медичного закладу, тактовність, взаємодопомога, повага один до одного. Тому сучасні фахівці в галузі медицини повинні відзначитися високим рівнем загальної та комунікативної культури, володіти нормами і принципами медичної етики та деонтології. Як відомо, етика – це термін, що означає норми поведінки, сукупність моральних правил певної суспільної чи професійної групи [6]. Етичні норми регулюють взаємини людей у суспільстві, трудовій діяльності, сім'ї та побуті. Деонтологія є розділом етики, що визначає специфічні моральні вимоги до виконання професійних обов'язків.

Основні принципи медичної деонтології відображені в низці міжнародних документів, зокрема Загальній декларації прав людини (1948 р.), Міжнародному кодексі медичної етики (1948 р.), Етичному кодексі лікаря України (2009 р.) та ін.

Однак слід зазначити, що проблема формування комунікативної культури студентів в аспекті медичної деонтології залишається ще недостатньо вивченою.

Мета дослідження. Виявити та охарактеризувати ефективні шляхи формування комунікативної культури студентів відповідно до норм та вимог медичної деонтології.

Основна частина. Насамперед зазначимо, що лише опора на етичні принципи в медицині, які включають повагу до прав, людської гідності пацієнта, гуманне, дбайливе, тактовне ставлення до нього, а також шанобливе ставлення до колег, підтримання високого рівня своєї фахової компетентності тощо, – це чинники, які сприяють ефективності та результативності лікувального процесу. Важливу роль у цьому процесі відіграє етика ділового спілкування, висока комунікативна культура лікаря, яка сприяє встановленню довірливих, доброзичливих відносин з пацієнтами та

співробітниками. Здавна відомо, що слово – це могутня зброя проти хвороби, яка за дієвістю може іноді прирівнюватися до найбільш ефективних медикаментозних засобів [1].

Учені з різних галузей науки доводять, що творцем і носієм культури є людина, а основне джерело культури – це людська діяльність, її способи та результати [4]. Комунікативну культуру майбутніх медиків науковці характеризують як інтегративне особистісне утворення, яке включає знання про етичні норми та уміння спілкування, що регулюють неконфліктні відносини з пацієнтами, їхніми родичами та зі своїми колегами-медиками у процесі міжособистісного спілкування [5]. Структура комунікативної культури включає індивідуально-особистісний, мотиваційно-вольовий та соціально-комунікативний компоненти [3].

Культура мовлення, мовленнєвий етикет – це явища однаковою мірою лінгвістичні і психологічні, оскільки покликані забезпечити результативність зусиль двох сторін – лікаря і пацієнта – у подоланні хвороби. Розмовляючи з хворим, лікар повинен враховувати його стан страху, дратівливості, тривожності і бути максимально терплячим та доброзичливим. Будь-яка нетактовність медика, недоречна інтонація, неузгодженість вербальних та невербальних засобів комунікації можуть звести нанівець довірливі стосунки між лікарем та пацієнтом, погіршити психологічний і фізичний стан хворого. Тому комунікативна культура медика – один із важливих компонентів його успішної професійної діяльності. Слід враховувати низку вимог, яким повинен відповідати фахівець з вищою медичною освітою. Це вміння вислухати співрозмовника, зрозуміти його точку зору, врахувати умови, в яких відбувається спілкування, адекватно реагувати на почуте, володіти достатнім арсеналом мовних засобів для того, щоб бути зрозумілим для пацієнта. Неприпустимими для лікаря є нетерпимість, грубість, роздратованість, звичка переривати співрозмовника, критикувати його, сперечатися тощо.

Формування у студентів позитивних рис співрозмовника та усунення негативних – тривалий і складний процес. Метою професійно орієнтованого навчання мови є засвоєння мовного матеріалу на лексичному, орфографічному, орфое-

пічному та граматичному рівнях, оволодіння комплексом мовленнєвих і комунікативних умінь, які передбачають володіння мовою як засобом професійного спілкування, а також умінь аудіювання (сприйняття і розуміння мовлення співрозмовника в реальній професійній ситуації).

Комунікативна культура студентів-медиків формується в процесі вивчення низки гуманітарних дисциплін, зокрема «Української мови (за професійним спрямуванням)». Однак лише цей курс не може сприяти подоланню недоліків у мовній підготовці майбутніх фахівців. Цілком очевидно, що необхідне посилення міжпредметних зв'язків, інтеграція зусиль викладачів як гуманітарних, так і фахових дисциплін, які також мають великий комунікативний потенціал. Формування комунікативної культури майбутніх лікарів має здійснюватися на системній комунікативно-діяльнісній основі із застосуванням особистісно-орієнтованих технологій, насамперед технологій інтерактивного навчання. На нашу думку, саме таким чином можна створити умови для системної роботи з формування комунікативної культури майбутніх спеціалістів.

У процесі навчання студенти повинні кардинально змінити ставлення до мови як до засобу професійної діяльності. Мовлення лікаря - це соціально детермінований тип публічної мовної діяльності, що виконує ряд важливих функцій: інформаційну, організаційну, експресивну, етичну, естетичну та ін. Превалюючий прояв мовлення лікаря як публічного зумовлює дію ряду специфічних чинників. Насамперед це інтонація в її синтаксичних, емоційних, вольових різновидах, яка здатна змінювати загальний зміст висловлювання. Наступним чинником виступає виражальна оптимальність мовлення, тобто його адекватність змістові думки; комунікативна оптимальність (добір засобів, найбільш зручних для спілкування); емоційна оптимальність (публічне мовлення має яскраво виражати почуття мовця, впливати на слухача). Дуже важливими якостями професійного мовлення медика є доступність і зрозумілість для пацієнта, переконливість.

Всі ці фактори виявляються в живому мовленні через ряд комунікативних ознак, пов'язаних, з одного боку, із знанням мовної системи, а з іншого - з позамовними знаннями законів мислення, практичним досвідом лікаря. Це правильність, чистота, логічність, точність, доречність, багатство, виразність. Найбільш глобальною серед усіх названих якостей є правильність, що досягається відповідністю мовленнєвих засобів діючим мовним нормам.

В останні роки з'явилося чимало досліджень, присвячених культурі мовлення медиків в аспекті ефективності. За дослідженнями вчених, мова лікарів часто характеризується порушеннями деонтологічних та етичних норм, особливо в процесі спілкування з пацієнтом, повідомлення йому діагнозу, обговорення стратегії і тактики лікування. Зокрема, однією з важливих вад є недостат-

ність або надмірність наданої інформації, вживання термінів, незрозумілих хворому, невміння добирати і належним чином використовувати мовні засоби відповідно до мети і ситуації спілкування.

Дослідити мовленнєву діяльність студентів можна лише в ході самої цієї діяльності, оскільки мовленнєво-мислительні процеси мають латентний характер. Наслідком їх є мовний матеріал як сукупність усіх продуктів мовлення, тобто усний чи писемний текст. Вивчення текстів студентів дає змогу встановити типові відхилення від нормативних вимог і їх причини. Такий аналіз створює можливість для корекції мовної підготовки майбутніх медиків.

На основі аналізу значної кількості мовного матеріалу ми встановили, що комунікативні якості дуже часто порушуються не тільки в мовленні студентів, але й лікарів-практиків. Наприклад, майже звичним явищем є вживання довгих, складних синтаксичних конструкцій з повторами-поясненнями, пов'язаними з нечітким первинним вираженням думки, відхилення від стилістичних норм (порушення єдності стилю, нагромодження однакових частин мови, штампи). Часто порушується така якість мовлення, як чистота. Як свідчать наші спостереження під час практичних занять, у мовленні студентів чимало слів-паразитів (так, значить, ну та ін.). На жаль, часто трапляються русизми, хоча, здавалося б, умов для їх виникнення стало менше (рідше звучить російська мова на телебаченні, радіо, більше випускається наукової та методичної літератури українською мовою). Ще одним недоліком мовлення студентів є вживання слів-варваризмів (термінологічних лексем іншомовного походження, значення яких незрозумілі пацієнтам).

Анкетування майбутніх стоматологів показало, що самі вони докладають недостатньо зусиль, щоб виправити недоліки у власному мовленні. Більшість із них визнали, що говорити чисто, правильно, виразно намагаються лише під час навчальних занять. На перервах, у гуртожитку, вдома студенти не зважають на те, як говорять. Більше того, вживання жаргонних висловів, окремих русизмів, слів-паразитів вважається престижним у студентському середовищі, своєрідною даниною моді.

Опитування студентів показало, що вони добре усвідомлюють особливості мовленнєвої діяльності лікаря. У першу чергу майбутні стоматологи називали такі його риси, як унормованість, правильність.

Основною причиною своїх труднощів студенти вважають те, що їх не навчили в школі і не вчать у виші самостійно висловлювати думки. Дуже рідко використовується така форма висловлювання, як судження.

Серед причин, які зумовлюють такий стан комунікативної культури студентів, учені називають: недосконалість навчальних планів, відповідно до яких проблеми деонтології та культури

професійного спілкування розглядаються як другорядні; переважання традиційних методів навчання, які не забезпечують формування комунікативної компетентності майбутніх медиків; недостатня увага до мовних проблем з боку викладачів фахових дисциплін; слабкі міжпредметні зв'язки [2].

На наш погляд, найбільшою вадою є традиційне уявлення про те, що якості мовлення студентів сформуються самі по собі в ході вишівського навчання. Навіть ті навчальні дисципліни, на які фактично покладається така функція, при традиційному підході до цієї важливої проблеми не здатні забезпечити бажаних результатів. Їх потрібно перебудувати на засадах комунікативно-діяльничого підходу до навчання мови і мовлення.

Необхідно формувати позитивну мотивацію діяльності студентів з розвитку професійного мовлення. Практичні заняття проводити, використовуючи комунікативно-діяльничий підхід. Крім традиційних форм роботи зі студентами (слухання, конспектування, реферування), використовувати такі активні форми навчання, як аналіз виступів товаришів, складання професійно орієнтованих монологів та діалогів, дискусій на задані теми, сюжетно-рольові ігри, написання та редагування фахових текстів, складання ділових документів.

При цьому звертаємо увагу на правильне слововживання та наголошення (медикамент, бюлетень, ділянка, алкоголь, диспансер, ножиці тощо), складаємо словничок найбільш поширених у медичній сфері русизмів (вдох – вдих, каплі – краплі, виздоровлювати – одужувати, ведучий спеціаліст – провідний фахівець, внутрієнний – внутрішньовенний, головокружіння – запаморочення, зуд – свербіж, носилки – ноші, поясниця – попереk, справка – довідка та ін.). Особливу увагу звертаємо на правильне терміновживання (судорога – судом, сустав – суглоб, язва – виразка та ін.), випадки неправильної побудови словосполучень (заняття по терапевтичній стоматології – заняття з терапевтичної стоматології, матеріали по темі – матеріали за темою, хворіти пародонтитом – хворіти на пародонтит) та речень.

На старших курсах основна форма роботи з метою розвитку професійного мовлення – це робота як викладача під час практичних занять на інтерактивній основі: студенти проводять опитування товаришів, висловлюють судження, аналізують зміст відповідей. Товариші з групи, у свою чергу, висловлюють критичні зауваження щодо культури мовлення молодих педагогів, оцінюють їх роботу, пропонують способи її вдосконалення.

Підвищенню рівня мовленнєвої культури студентів сприяють міжпредметні зв'язки, співпраця з викладачами різних навчальних дисциплін – як гуманітарного циклу, так і фахових. Це допомагає встановити єдиний мовний режим навчального закладу на засадах правильності та чистоти мовлення. Міжпредметні зв'язки дозволяють економити час для вирішення проблеми

комунікативної спрямованості всіх навчальних предметів.

Великий вплив на студентів має культура мовлення викладачів, те мовне середовище, в якому вони перебувають, що допомагає формувати мотиваційний компонент їх комунікативної культури, переконання, що говорити красиво, правильно – це престижно, оскільки культура мовлення свідчить про високий загальнокультурний рівень лікаря.

Порівняльний аналіз діяльності студентів під час практики показав, що після організованого таким чином навчання вони набагато впевненіше спілкуються з пацієнтами, допускають значно менше мовленнєвих помилок. У майбутніх медиків менше проблем у доборі необхідних слів, побудові синтаксичних конструкцій, що зумовлює емоційність, виразність мовлення.

Результати проведеної роботи потребують більш глибокого і детального аналізу, однак уже зараз можна констатувати, що запропонована альтернативна система є більш ефективною в порівнянні з традиційними способами навчання. У ході її здійснення підвищується рівень фахової підготовки майбутніх лікарів до взаємодії з пацієнтами, формується позитивна мотивація діяльності з розвитку культури професійного мовлення.

Висновок

Отже, медична етика та деонтологія вимагає від лікаря постійного самовдосконалення не лише у фаховому, але й у моральному плані. Такі якості медичного працівника, як гуманізм, толерантність, благородство, самовідданість, бажання працювати на благо пацієнта, виявляються в його культурі спілкування з хворим. Тому робота над формуванням комунікативної культури майбутніх лікарів є особливо актуальною. Практика формування культури професійного спілкування майбутніх фахівців у галузі охорони здоров'я вимагає застосування нових продуктивних методик і технологій у ракурсі професійно-орієнтованого навчання, яке передбачає врахування особливостей мовної освіти, пов'язаних із майбутньою професією. Результативним у цьому плані, як показав наш досвід, виявилось використання міжпредметних зв'язків, а також інтерактивних методів навчання.

Перспективою подальших досліджень є пошук інших ефективних шляхів вдосконалення культури мовлення студентів медичних вишів.

Література

1. Грандо А. А. Врачебная этика: пособие / А. А. Грандо, С. А. Грандо. – К.: РИА „Триумф”, 1994. – 256 с.
2. Лісовий М. Мовна підготовка майбутніх медичних працівників / М. Лісовий // Наукові записки ВДПУ. Серія: Педагогіка і психологія. – Вінниця, 2003. – Вип. 9. – С. 119-122.
3. Педагогічна майстерність: [підручник] / [І. А. Зязюн, Л. В. Крамущенко, І. Ф. Кривонос та ін.] за ред. І. А. Зязюна. – [2-ге вид., доп. і переробл.]. – К.: Вища шк., 2004. – 422 с.
4. Тимченко І. І. Формування комунікативної культури студентів у процесі вивчення предметів гуманітарного

циклу: автореф. дис.на здобуття наук. ступеня канд. пед. наук:13.00.04 / І.І. Тимченко. – Х., 2001. – 20 с.
5. Юсеф Ю.В. Особливості формування комунікативної культури майбутніх лікарів у сучасному соціокультур-

ному середовищі / Ю.В. Юсеф // Вісник ЛНУ імені Тараса Шевченка. – 2013. – № 21 (280). – С. 145-150.
6. <http://uk.wikipedia.org/wiki/Етика>

ПРОБЛЕМА ФОРМИРОВАНИЯ КОММУНИКАТИВНОЙ КУЛЬТУРЫ СТУДЕНТОВ В АСПЕКТЕ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕОНТОЛОГИИ

С.С. Романишин

Резюме. В статье проанализировано содержание коммуникативной культуры студентов-медиков в аспекте медицинской деонтологии. Определены эффективные пути совершенствования коммуникативной культуры будущих врачей в процессе их профессиональной подготовки.

Ключевые слова: медицинская деонтология, коммуникативная культура, профессиональная речь, межпредметные связи, интерактивные методы обучения.

THE PROBLEM OF THE COMMUNICATIVE CULTURE OF STUDENTS IN THE ASPECT OF MEDICAL DEONTOLOGY

S.S. Romanyshyn

Abstract. The article analyzes the content of communicative culture of medical students in the aspect of medical deontology. The effective ways to improve the communicative culture of future doctors in the course of their training have been determined.

Key words: Medical deontology, communication culture, professional speech, intersubject links, interactive teaching methods.

SHEE «National Medical University» (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. О.І. Захарчук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 269-272

Надійшла до редакції 16.06.2014 року

UDC 614.254.3:331.363

*L.P. Sydoruk, S.V. Biletskyi, O.A. Petrynych, S.I.Ivashchuk, T.V. Kazantseva,
L.V. Mel'nychuk, L.V. Nykyfor, A.A. Sokolenko, I.G. Flyundra*

UNIVERSITY EDUCATIONAL-PRACTICAL CENTRES OF THE PRIMARY MEDICAL CARE – A STEP TO THE IMPROVEMENT OF THE FAMILY DOCTORS TRAINING

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Abstract. The information about the University Educational-Practical Centres of the primary medical care of Bukovinian State Medical University and the peculiarities of the teaching process in present conditions is given.

Key words: family medicine, family doctor, training-practical centres of the primary medical care.

Introduction. Nowadays the implementation of family medicine is the priority direction of the reformation of health care National system. The further active development of the primary medical care (PMC) according to the new principles is already giving the anticipated positive results and creates the demand for the further efficiency rise of the specialist training [1, 2].

Main body. One of the most important directions of the work of Bukovinian State Medical University (BSMU) is the personnel training in the specialty “general practice-family medicine” (GPFM). The internship training in the specialty “general practice-family medicine” in BSMU started in 1996 at the chair of hospital therapy and clinical pharmacology. In order to improve family doctors training on the 1st of July 2001 the multidisciplinary chair of family medicine, which consists of therapists, a paediatrician, an obstetrician-gynaecologist, a surgeon was created at the university.

The main training centre of the chair is Municipal City Institution (MCI) “City Polyclinic №3” of Chernivtsi, where in June 2001 the family medicine department was opened. The clinical chair centres are also MCI “City Polyclinic №1”, City Children’s Polyclinic, City Clinical Maternity Home №1. For the teaching process many inpatients clinical institutions of the city such as: Regional Clinical Hospital, City Clinical Hospital №3, Regional Clinical Cardiological Dispensary, Regional First Aid Hospital, City Children’s Clinical Hospital are used.

The majority of the graduates of higher medical institutions, having sufficient theoretical knowledge and skills, are not ready for the work in the country, as the system of their professional training does not include the detailed acquaintance with the peculiarities of doctor’s work in outpatient clinic GPFM.

In order to improve doctors-interns training in speciality “general practice-family medicine”, post-graduate and refresher training of family medicine personnel, students’ practical studying, the improvement of quality and efficiency of the medical aid for rural citizens according to asset 30 and asset 63 of the Ukrainian Law “About Higher Education” in 2012 with the participation of the chair of family

medicine of BSMU the University Educational-Practical Centre (EPC) PMC BSMU was organized on the basis of outpatients clinic of general practice-family medicine of the village Koroviya of Glyboka district, in 2013 – EPC PMC BSMU – in the village Boyany of Novoselytsa district (Fig. 1-4). In September 2014 to the 70-th anniversary of BSMU the opening of one more EPC PMC BSMU on the basis of Storozhynets centre PMC was initiated.

The main directions of the centres’ work are:

- teaching – the improvement of knowledge of doctors-interns, family doctors, students in the sphere of general practice-family medicine according to existing Ukrainian and world standards. The qualification characteristic of the doctor of general practice-family doctor from the point of view of competence approach, the number of medical competences and providing with the routes of the patient by the doctor of general practice-family doctor in the situations of different clinical conditions and diseases;
- consultative-therapeutic – participation in the creation of the single algorithm of first-aid providing, treatment and rehabilitation of the population within the competence of a family doctor, the implementation of modern treating-diagnostical and rehabilitation standards (professors and assistant professors of the family medicine chair come to consult and treat in EPC PMC BSMU according to the plan);
- scientific-research – participation in the organization and carrying out of research, aimed at the studying of topical problems of family medicine (also doctors-interns, while doing scientific-research work, examine patients, who ask for medical help in EPC PMC BSMU);
- organizational – the analysis of the existing forms of reporting, the preparation of informational materials and proposals, holding organizational activities for the improvement of the help for population according to the principle of general practice-family medicine;
- integrational – cooperation with speciality associations, which work in the sphere of family medicine.



Fig. 1. The facade signboard of EPC PMC BSMU



Fig. 2. The consultative visit of the family medicine chair staff to EPC PMC BSMU in the village Koroviya



Fig. 3. Professors L.P. Sydorчук and S.V. Biletskyi are consulting the patient in EPC PMC in the village Boyany



Fig. 4. The visit of professors, assistant pro-fessors of the family medicine chair, students to EPC PMC BSMU in the village Boyany

The priority function of EPC PMC is doctors-interns and 6-year students training of the practical skills of patients examination and algorithms of providing the primary medical care in the conditions of the country; the obtaining of knowledge and skills of dispensation; making disability examination and choosing persons for sanatorium-resort treatment; the organization and holding of sanitary-educational work among the population; record-keeping and filling-out the initial medical documentation, which is present in the out-patients clinic of general practice-family medicine.

EPC PMC BSMU are equipped with typical equipment according to the demands of the Ministry of Health of Ukraine and have the following structural components: register office, before-doctor office, the offices of the manager and family doctors, examination room, manipulation room, laboratory, physiotherapy room, massage room, functional diagnostics room, day hospital ward, auxiliary rooms, dentist's surgery, pharmacy.

The Family Medicine Chair created the thematic plan of doctors-interns practical preparation in the speciality "general practice-family medicine" for the correspondence cycle. The enumeration and the extent of practical skills in the internship with taking into account "The Through Programme of the Preparation of the Students of Medical Faculties and Doctors-Interns for the Mastering of Practical Skills and

Methods, Necessary for the Following Work as Doctors of "General Practice-Family Medicine" were approved, which allows to heighten the level of the practical training of the future doctors and expects the improvement of the knowledge quality control on all the stages of interns and specialists preparation according to the demands of practical medicine.

So, the coordinator of the work of EPC PMC BSMU is the Family Medicine Chair, the professors and teachers who carry out teaching, education and treatment using new forms and methods of teaching, medical science and health care practice achievements. The instructors of EPC PMC BSMU are the managers of outpatient clinics of general practice-family medicine.

The first experience of EPC PMC work showed the expediency of its organization, the high efficiency of the teaching process for doctors-interns (this includes teaching correspondence cycle), doctors of post-graduate courses, students, medical practitioners in hospitals in speciality "general practice-family medicine". The organization of EPC PMC and their practice gave the possibility to heighten the level of medical service of country citizens to a great extent, which is vital from the point of view of the modern demands of medical sector reformation thanks to the improvement of the function of providing medical care primary stage.

Conclusion

The preparation of general practice-family medicine doctors on the basis of university EPC PMC in the conditions of the practical work of a family doctor in the country helps to create the correct approach of students and doctors-interns to the future work and allows them at the same time to check and use the acquired theoretical knowledge and practical skills.

References

1. Навчально-практичні центри первинної медико-санітарної допомоги – нова форма підготовки сімейних лікарів / Л.Я. Ковальчук, В.Б. Гошинський, Л.С. Бабінець [та ін.] // Сімейна медицина. – 2010. – № 3. – С. 23-24.
2. Удосконалення процесу підготовки лікарів загальної практики – сімейної медицини на додипломному рівні / В.Б. Гошинський, Л.С. Бабінець, Є.М. Стародуб [та ін.] // Медична освіта. – 2012. – № 3 (додаток). – С. 41-43.

УНИВЕРСИТЕТСКИЕ УЧЕБНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ ЦЕНТРЫ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ – ШАГ К УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ПОДГОТОВКИ СЕМЕЙНЫХ ВРАЧЕЙ

*Л.П. Сидорчук, С.В. Билецкий, О.А. Петринич, С.И. Иващук, Т.В. Казанцева,
Л.В. Мельничук, Л.В. Никифор, А.А. Соколенко, И.Г. Флюндра*

Резюме. Излагается информация об университетских учебно-практических центрах первичной медико-санитарной помощи Буковинского государственного медицинского университета и особенностях проведения учебного процесса в данных условиях.

Ключевые слова: семейная медицина, семейный врач, учебно-практические центры первичной медико-санитарной помощи.

УНИВЕРСИТЕТСЬКІ НАВЧАЛЬНО-ПРАКТИЧНІ ЦЕНТРИ ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНИТАРНОЇ ДОПОМОГИ – КРОК ДО УДОСКОНАЛЕННЯ ПІДГОТОВКИ СІМЕЙНИХ ЛІКАРІВ

*Л.П. Сидорчук, С.В. Білецький, О.А. Петринич, С.І. Иващук, Т.В. Казанцева,
Л.В. Мельничук, Л.В. Никифор, А.А. Соколенко, І.Г. Флюндра*

Резюме. Викладається інформація про університетські навчально-практичні центри первинної медико-санітарної допомоги Буковинського державного медичного університету та особливості проведення навчального процесу в даних умовах.

Ключові слова: сімейна медицина, сімейний лікар, навчально-практичні центри первинної медико-санітарної допомоги.

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

Рецензент – проф. І.А. Плеш

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 273-275

Надійшла до редакції 21.10.2014 року

Медичні internet-вісті

МЕДИЧНІ INTERNET – ВІСТІ. ЧАСТИНА IV

За редакцією К.І. Яковець, С.Є Дейнеки

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Препарат від гіпертензії ефективний проти цукрового діабету. Верапаміл, препарат, що діє на серцево-судинну систему, ефективний проти розвитку цукрового діабету, – встановили вчені зі США. У попередніх роботах вчені вже відзначили, що при високому рівні глюкози в крові в бета-клітинах підшлункової залози, які виробляють інсулін, підвищується продукція білка TXNIP. Занадто велика кількість цього білка призводить до загибелі бета-клітин. Як відомо, верапаміл використовується для лікування артеріальної гіпертензії, порушень ритму серця і мігрені. Препарат здатний знижувати кількість білка TXNIP, що було показано в культурі бета-клітин острівців Лангерганса людини. У своїй роботі вчені з Університету Алабами в Бірмінгемі використовували моделі мишей з діабетом і рівнем глюкози вище 300 міліграм на децилітр. За допомогою верапамілу фахівцям вдалося усунути прояви захворювання. Результати дослідження на тваринах продемонстрували, що препарат може бути використаний для збереження функції бета-клітин у хворих на цукровий діабет. Тепер вчені продовжать роботу на людях. В експерименті візьмуть участь 52 особи віком від 19 до 45 років з діагнозом цукрового діабету типу 1, установленими протягом найближчих трьох місяців. Хворі отримуватимуть верапаміл або плацебо протягом року, також їм нададуть лікування за допомогою інсулінової помпи. Учасники будуть користуватися системою для цілодобового контролю рівня глюкози в крові. Вчені сподіваються, що верапаміл стане першим препаратом, який дозволить зберігати власні бета-клітини хворих. Верапаміл є одним з основних препаратів групи блокаторів кальцієвих каналів. Він має антиаритмічну, антиангінальну і антигіпертензивну активності. Препарат знижує потребу міокарда в кисні за рахунок зниження скоротливості міокарда та зменшення частоти серцевих скорочень. Викликає розширення коронарних судин серця і збільшує коронарний кровотік; знижує тонус гладенької мускулатури периферичних артерій і загальний периферичний судинний опір (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=61396>).

Безсоння збільшує ризик рецидиву алкогольної або наркотичної залежності. Люди, які борються з алкоголізмом, у п'ять разів частіше стикаються з проблемою безсоння, ніж інші, – прийшли до висновку американські вчені у своєму найновішому дослідженні. Безсоння характеризується не тільки нестачею сну, але і нездатністю добре висипатися, і може також включати в

себе труднощі зі засинанням, недостатню тривалість сну або раннє пробудження з подальшою неможливістю знову заснути. У своїй роботі експерти з Університету Сан-Франциско припустили, що лікування безсоння може допомогти знизити ризик рецидиву залежності. Не секрет, що безсоння є найпоширенішою проблемою серед людей, що перебувають на ранній стадії лікування від алкоголізму. Ті, хто намагається позбутися залежності, страждають від безсоння в п'ять разів частіше, ніж інші люди. У ході дослідження фахівці встановили, що в людей, які страждають безсонням, дійсно вище ризик рецидиву повернення до алкоголізму, якщо вони в цей період перебувають у боротьбі з цією залежністю. У той же час учені припустили, що порушення сну можуть збільшувати ризик розвитку залежності. Фахівці настійно рекомендують поєднувати боротьбу із залежностями і лікування порушень сну для швидкого відновлення організму, адже безсоння ще більше збільшує ризик розвитку серйозної залежності. "Результати нашого дослідження продемонстрували, що при призначенні лікування алкогольної або наркотичної залежності лікарі повинні також звертати увагу на якість сну пацієнта, щоб знизити ризик рецидиву", – зазначають автори роботи. Алкогольна і наркотична залежність – це захворювання, при яких виникає сильна, часто непереборна тяга до хімічної речовини, яка викликає залежність. При алкоголізмі і наркоманії залежність може бути представлена фізичним компонентом – у цьому випадку при усуненні наркотику або етанолу з крові спостерігається розвиток абстиненції (похмілля, ломка). Психологічна залежність призводить до виникнення непоборного бажання вжити хімічно активну речовину. При алкоголізмі людина, прийнявши алкоголь, не може зупинитися, не може контролювати дозу випитого, а переносимість алкоголю в нього значно зростає (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=61377>).

Дослідження: пацієнтам з ендометріозом і міомою матки заборонено засмагати і відвідувати солярій. Теплові і зігріваючі процедури категорично протипоказані при доброякісних гінекологічних захворюваннях, зокрема, міомах матки, кістах різної етіології та ендометріозі, – підкреслили вчені у своєму новому дослідженні. Найчастіше при хронічних запаленнях жіночої статевої сфери, спайкових процесах рекомендовано санаторно-курортне лікування з прийняттям сонячних ванн. Іншими словами, сама по собі спека не викликає загострення запальних гінеко-

логічних захворювань. Тим не менш, фахівці зі США відзначили, що бувають винятки. Як з'ясувалося, при таких захворюваннях, як міома матки, різні кісти і ендометріоз теплові і зігріваючі процедури категорично протипоказані. Це стосується сонячних ванн і пляжного відпочинку під прямими ультрафіолетовими променями, відвідування солярію, прогрівальних фізіотерапевтичних процедур на ділянку попереку, походів до російської лазні з традиційним відвідуванням парної і різних інших зігріваючих процедур. Більше того, автори роботи звернули увагу на те, що в спекотну погоду легко переохолодитися в водоймі або під кондиціонером. Різкий перепад температур може спровокувати загострення будь-якого хронічного запального захворювання, у тому числі і захворювання жіночої статеві системи. Міома матки і ендометріоз – це два гінекологічних захворювання, які мають загальну причину, посилене патологічне ділення клітин. Пусковим механізмом для активізації росту клітин може стати аборт, тривале носіння ВМС, хронічні гінекологічні захворювання, інфекції, гормональні порушення, генетична схильність. Важливим чинником є вплив навколишнього середовища, а саме: куріння, стреси, неякісне харчування, забруднення повітря (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=61378>).

Стовбурові клітини людини усунули симптоми хвороби Паркінсона. Вчені виростили нейрони, які продукують дофамін, і трансплантували їх у головний мозок шурів із хворобою Паркінсона. Результати новітнього дослідження були опубліковані в журналі *Cell Stem Cell*. Вченим із Лундського університету в Швеції вдалося виростити нейрони, які продукують дофамін, з ембріональних стовбурових клітин людини. Як з'ясувалося, трансплантація їх у головний мозок сприяла відновленню рухової функції в мишей із хворобою Паркінсона. При хворобі Паркінсона відбувається руйнування і загибель нейронів, що виробляють нейромедіатор дофамін. Через загибель рухових нервових клітин порушується регуляція рухів і м'язового тону, що проявляється характерним тремором (тремтінням), загальною скутістю і порушенням пози і рухів. На даний час захворювання невиліковне. Дофамін – продукують нейрони, які відіграють важливу роль у багатьох процесах мозку, починаючи з моторних навичок до систем винагороди і формування залежності. Вони також є тим типом клітин, які гинуть під час хвороби Паркінсона. У ході дослідження вчені вводили щурам нейрони, отримані з ембріональних стовбурових клітин людини (ЕСК). Зокрема, нервові клітини були уведені в ту ділянку мозку тварин, яка контролює рухи. У результаті нервові клітини прижилися, і через шість місяців почали виробляти необхідну кількість дофаміну. Більше того, нейрони утворили всі необхідні взаємозв'язки з іншими відділами головного мозку. "Дані також продемонстрували, що з ембріональних стовбурових клітин, отриманих

у лабораторних умовах, виходить більше дофамінових нервових клітин, якщо на них подіяти окисненим холестеролом. Той же фактор скорочує тенденцію стовбурових клітин до неконтрольованого зростання", – коментує провідний автор роботи Ернест Арена (Ernest Arenas). Дійсно, окиснений холестерол сприяє більш безпечному і поліпшеному культивуванню нервових клітин, що продукують дофамін. Вчені планують продовжити роботу, однак до початку клінічних випробувань необхідно підтвердити свої дані в більш масштабному дослідженні. В іншому дослідженні вчені з'ясували, що вітамін D покращує стан людей, які страждають на хворобу Паркінсона. У результаті аналізу встановлено, що в людей із підвищеним рівнем вітаміну D була побіжна мова і хороші показники вербального тесту. Ознак недоумства в них не спостерігалось. Крім того, у випробовуваних були зведені до мінімуму прояви депресії (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=61347>).

Знайдений новий підхід до лікування цукрового діабету. Вчені зі США виявили білок, який відіграє важливу роль у зниженні рівня глюкози в крові і підвищенні чутливості клітин до інсуліну. Дані проведеного дослідження опубліковані в журналі *Diabetes*. Сестрин-3 (SESN3) відноситься до сімейства білків, які пригнічують окиснювальний стрес і регулюють нормальну клітинну активність. Цей білок бере участь у регуляції сигнальних шляхів, що контролюють продукцію глюкози і інсуліну, робить його потенційною мішенню для розробки препаратів, спрямованих на лікування метаболічного синдрому та цукрового діабету другого типу (СД-2). Дослідники з Медичної школи університету Індіани вивчили рівень глюкози і чутливість клітин печінки до інсуліну в мишей із нормальним виробленням сестрин-3 у генетично модифікованій лінії мишей, в організмі яких він не вироблявся. Одну групу тварин годували їжею, в якій вміст жиру становив 18 %, а іншу групу – 60%. У мишей, позбавлених білка SESN3, рівень глюкози в крові натще виявився підвищений, що вказує на порушення чутливості клітин печінки до інсуліну або на погано регульований метаболізм глюкози. У мишей із нормальною продукцією цього білка тести на толерантність до глюкози та чутливість до інсуліну були кращими, ніж у ГМ-тварин. Отримані результати, на думку авторів дослідження, можуть мати суттєве значення для профілактики та лікування СД-2, у тому числі для збільшення чутливості тканин до інсуліну і підтримки гомеостазу глюкози, а також для розробки терапевтичних засобів, що поліпшують функції печінки (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=61326>).

Розроблено препарат, який замінить антибіотики. Вчені зі Швейцарії Едуард Бабійчук та Аннет Дрегер розробили новий препарат, який може стати альтернативою антибіотикам у лікуванні інфекційних захворювань. Цей винахід уче-

них вже пройшов тестування і дав позитивні результати. Новий препарат випробовували на мишах, заражених смертельним сепсисом. Без застосування додаткової терапії тварини одужали. Новий препарат, розроблений ученими, діє на основі штучних наночасток – "ліпосом", які створені з ліпідів. Частинки схожі на мембрану клітини. Вони здатні виступати як приманки для бактеріальних токсинів. Потім "ліпосоми" ізолюють і нейтралізують їх, а бактерії стають беззахисними і знищуються імунною реакцією організму людини (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=61313>).

Британські вчені запропонували дешевий і простий тест для діагностики раку стравоходу. Британські вчені запропонували дешевий і простий тест для діагностики раку стравоходу. Як повідомляє ВВС, для цього пацієнту необхідно проковтнути спонжоподібну капсулу Cytosponge, яку потім витягають, потягнувши за прив'язаний до капсули шнурок. Дані клінічного випробування капсули будуть представлені в Ліверпулі на щорічних зборах National Cancer Research Institute. При синдромі Барретта соляна кислота

потрапляє зі шлунка назад у стравохід, подразнюючи його стінки, що викликає розлад шлунка і печію, а також трансформацію нормальних клітин, що вистилають його. В одному з десяти випадків цей стан призводить до розвитку раку стравоходу. Зазвичай лікарі контролюють стан таких пацієнтів за допомогою біопсії при проведенні ендоскопічного обстеження, при якому довга порожниста трубка з камерою на кінці вводиться в горло пацієнта. На відміну від ендоскопії, Cytosponge, розроблений дослідниками з Кембриджського університету, може бути легко використаний для діагностики стану пацієнтів із синдромом Барретта, оскільки він менш інвазивний і болючий і не вимагає знеболювання. Крім того, розробка вчених більш ніж у 20 разів дешевше традиційної діагностики. Клінічні випробування капсули Cytosponge, в яких взяли участь понад 600 пацієнтів із синдромом Барретта, показали хорошу переносимість експериментальної діагностики. Незабаром, коли дослідження будуть завершені, діагностичний тест стане доступний на території Великобританії (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=61312>).

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 276-278

Надійшла до редакції 12.11.2014 року

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

<i>Васильєва І.М., Шевченко О.О., Вінник Ю.О., Жуков В.І., Ткаченко А.С.</i> СТАН ОБМІНУ БІОГЕННИХ МОНОАМІНІВ І ПРОЦЕСІВ ЇХ ОКИСНЮВАЛЬНОГО ДЕЗАМІНУВАННЯ У ХВОРИХ НА ГАСТРОКАНЦЕРОГЕНЕЗ	3
<i>Васильчишин Я.М.</i> УДОСКОНАЛЕНА ТЕХНОЛОГІЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА	7
<i>Герман А.О.</i> ІНТЕРЛЕЙКІН-6 ПРИ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ ІЗ РІЗНОЮ ЧУТЛИВІСТЮ ДО ХІМІОПРЕПАРАТІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОКАЗНИКІВ ТИРЕОЇДНОГО ГОМЕОСТАЗУ	12
<i>Головачук О.К.</i> ЕХОГРАФІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ЕМБРІОНА У ВАГІТНИХ ГРУПИ РИЗИКУ З ГЕНІТАЛЬНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ	15
<i>Горбач Т.В., Юнусов В.Ю., Мартынова С.Н.</i> УРОВЕНЬ ИНТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА И ЭЛАСТИЧНОСТЬ СОСУДОВ НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫСЯТ–ПОТОМКОВ КРЫС, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ДЕЙСТВИЮ ТАБАЧНОГО ДЫМА	20
<i>Дудко О.Г.</i> МЕТОДИКА ОЦІНКИ РЕЗУЛЬТАТІВ ПОЛІМЕРНОГО ОСТЕОСИНТЕЗУ	25
<i>Задирака Д.А., Рябоконт О.В.</i> КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ СТАНУ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА ГНІЙНІ МЕНІНГІТИ В ДИНАМІЦІ ЗАХВОРЮВАННЯ	29
<i>Зелінська Н.В., Пересунько О.П.</i> КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АДЕНОКАРЦИНОМИ ШИЙКИ МАТКИ	33
<i>Іванчук П.Р., Іванчук М.А., Амеліна Т.М.</i> МОДЕЛЮВАННЯ ЕКСПЕРТНИХ СИСТЕМ ПРИ ВИВЧЕННІ ГЕНДЕРНОГО РОЗПОДІЛУ АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ...	36
<i>Іващук С.І.</i> ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНЕЗУ	38
<i>Каратєєва С.Ю.</i> ЗАСТОСУВАННЯ ОЗОНОТЕРАПІЇ З ІНДИВІДУАЛЬНИМ ПІДБОРОМ ДОЗИ ПРИ ГНІЙНИХ ПРОЦЕСАХ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ	43
<i>Кобрин О.П.</i> ОЦІНКА СТАНУ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ТА РІВНЯ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ ІЗ СУПУТНЬОЮ ХЛАМІДІЙНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ	45
<i>Ковальчук П.Є., Тулюлюк С.В., Козлов С.В.</i> МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ В УМОВАХ СЕЛЕНОДЕФІЦИТУ	49
<i>Ковтуненко О.В., Тимчук С.М., Шпортько Б.В.</i> АНАЛІЗ РІВНЯ ЕКСПРЕСІЇ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ 2 ТА 9 ІМУНОЦИТОХІМІЧНИМ МЕТОДОМ ДІАГНОСТИКИ У ХВОРИХ НА РАК ГОРТАНІ З РЕГІОНАРНИМИ МЕТАСТАЗАМИ	51
<i>Колесник М.Ю.</i> ВПЛИВ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ЧОЛОВІКІВ ІЗ НЕУСКЛАДНЕНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	55
<i>Колоскова О.К., Шахова О.О., Богуцька Н.К.</i> ПОКАЗНИКИ ЛАБІЛЬНОСТІ ТА ГІПЕРРЕАКТИВНОСТІ БРОНХІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ФІЗИЧНОГО ЗУСИЛЛЯ	60
<i>Костюченко Л.В.</i> РАННЯ ДІАГНОСТИКА ТЯЖКИХ КОМБІНОВАНИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ	63
<i>Крук Т.В., Пересунько О.П., Волков Р.А.</i> МУТАЦІЇ ГЕНІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЇХ БЛИЗЬКИХ РОДИЧІВ У ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ	69
<i>Максимів О.О.</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КВЕРЦЕТИНУ ЯК ТЕРАПІЇ СУПРОВОДУ ПРИ ПРОТЕЗУВАННІ ПОВНИМИ ЗНІМНИМИ ПРОТЕЗАМИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ	73

<i>Митченко О.В.</i> КЛІНІЧНІ ПРИКЛАДИ ЗАМІЩЕННЯ ДЕФЕКТІВ ЗУБНОГО РЯДУ З УРАХУВАННЯМ ОКЛЮЗІЙНИХ ЗМІН.....	78
<i>Наріжна А.В., Кравчук П.Г., Риндіна Н.Г.</i> ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС І МАТРИКСНА МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗА-9 У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КАРДІОРЕНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ І ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ	80
<i>Оринчак Л.Б.</i> ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ СЕРЕД МЕШКАНЦІВ ПРИКАРПАТТЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ДЕЯКИХ СОЦІАЛЬНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ЦЬОГО ЗАХВОРЮВАННЯ	83
<i>Оринчак М.А., Василечко М.М.</i> ОСОБЛИВОСТІ НЕСПРИЯТЛИВИХ ГЕМОСТАТИЧНИХ ЧИННИКІВ ПЕРЕБІГУ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ У ХВОРИХ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ	90
<i>Пахаренко Л.В.</i> СОЦІАЛЬНІ ПЕРЕДУМОВИ РОЗВИТКУ ПЕРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМУ	95
<i>Петрик І.О., Браверман Л.Б., Ходаківський О.А., Рокунець І.Л.</i> ВПЛИВ ФАРМАКОПРОФІЛАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНОГО 3,2'-СПРО- ПРОЛО-2-ОКСІДОЛУ (СПОЛУКА R-86) НА РОЗВИТОК КАРДІОЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ МОДЕЛЬНОМУ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОМУ КРОВОВИЛИВІ	99
<i>Підмурняк О.О.</i> ТОТАЛЬНА НЕФРЕКТОМІЯ ЗА ЕНДОВІДЕОХІРУРГІЧНОЮ МЕТОДИКОЮ З ТРАНСПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ДОСТУПОМ	103
<i>Плегуца І.М., Сидорчук Р.І.</i> ЗМІНИ ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ СИСТЕМНОГО ІМУНІТЕТУ ХВОРИХ НА ТРАВМАТИЧНУ ХВОРОБУ	106
<i>Поворозник В.В., Паньків І.В.</i> ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВМІСТУ ВІТАМІНУ D У НАСЕЛЕННЯ РІЗНИХ КЛІМАТО-ГЕОГРАФІЧНИХ ЗОН КАРПАТСЬКОГО РЕГІОНУ	113
<i>Присяжнюк В.П.</i> ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ЕХОКАРДІОГРАФІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ	116
<i>Радченко О.М., Бек Н.С., Потапов В.І.</i> ЛЕПТИНЕМІЯ ТА ПОКАЗНИКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ РИТМУ СЕРЦЯ І ПРОГНОЗ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ОЖИРІННЯМ	119
<i>Салютін Р.В., Паляниця С.С., Буслович О.В., Боголепов В.М.</i> УЛЬТРАСТРУКТУРА ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ КАПІЛЯРІВ М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ КІНЦІВОК ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПРОГЕНІТОРНИХ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ	122
<i>Семененко А.І., Кондрацький Б.О., Кобеляцький Ю.Ю.</i> ГЕМОДИНАМІКА ПРИ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ДЕЯКИХ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ	127
<i>Семененко С.Б.</i> ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКАДІАНИХ ПЕРЕБУДОВ КИСЛОТНОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА УМОВ ГІПОФУНКЦІЇ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ.....	132
<i>Семчишин М.Г., Задорожна Б.В.</i> ВМІСТ ЗАЛІЗА В СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ ІЗ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ ЛЕГКОГО І СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНІВ ТЯЖКОСТІ В ГОСТРОМУ І ПРОМІЖНОМУ ПЕРІОДАХ.....	135
<i>Слободян О.М., Проняєв Д.В., Вітенко О.Я.</i> СИНТОПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНІХ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ І ПРЯМОЇ КИШКИ В ДРУГОМУ ТРИМЕСТРІ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ	137
<i>Соколенко А.А., Сидорчук Л.П., Соколенко М.О.</i> ЗМІНИ СЕКРЕТОРНОЇ АКТИВНОСТІ АДИПОЦИТІВ ТА ВМІСТУ ЛІПІДІВ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ І ОЖИРІННЯ. РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ	141
<i>Сохор Н.Р., Шкробот С.І., Бударна О.Ю., Мусієнко А.М.</i> АКТИВНІСТЬ РІЗНИХ ПІДТИПІВ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ.....	147

<i>Струк В.І.</i> РЕЗУЛЬТАТИ ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ДЕНТИНУ ЗУБІВ ЛЮДИНИ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ	152
<i>Тащук В.К., Амеліна Т.М., Полянська О.С., Гулага О.І.</i> ОКРЕМІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ: ОЦІНКА РИЗИКУ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ З ХОЗЛ	155
<i>Ходан А.Г.</i> КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ АГРЕГАТНОГО СТАНУ КРОВІ У ДІВЧАТОК ІЗ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ	158
<i>Хухліна О.С., Антонів А.А., Войткевич Ю.І.</i> ВПЛИВ ФАКТОРІВ ГЕМОСТАЗУ, ФІБРИНОЛІЗУ ТА ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ СИСТЕМИ У ВИНИКНЕННІ ТА ПРОГРЕСУВАННІ ВЕГЕТАТИВНОЇ СОМАТОФОРМНОЇ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ЕСЕНЦІЙНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ	161
<i>Хухліна О.С., Урсул О.О., Смандич В.С.</i> ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПЛАЗМАФЕРЕЗУ ТА КОМПЛЕКСНОЇ ПРОТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ІЗ ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ	164
<i>Цинтар Т.П.</i> ПРОТЕОЛІТИЧНА ТА ФІБРИНОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ПЛАЗМИ КРОВІ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ, ПОЄДНАНОМУ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ	169

СОЦІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

<i>Зборовська Н.В., Лук'яненко Н.С.</i> АНАЛІЗ ФАКТОРІВ ВИНИКНЕННЯ ПРИРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ У РОДИНАХ ІЗ ВИПАДКАМИ НЕПЛІДДЯ В АНАМНЕЗІ	172
<i>Урсул Г.М., Скрипник О.А., Василенко О.М.</i> ПРИВАТНИЙ СЕКТОР СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – АКТИВНИЙ РЕЗЕРВ ПІДВИЩЕННЯ ДОСТУПНОСТІ ТА ЯКОСТІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ: ДОСВІД КІРОВОГРАДСЬКОЇ ОБЛАСТІ	177
<i>Шишук В.Д.</i> СТАН ТРАВМАТИЗМУ В СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ	182

НАУКОВІ ПОВІДОМЛЕННЯ

<i>Федів В.І.</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСУ СИНТЕЗУ, ВЛАСТИВОСТЕЙ І НАПРЯМКІВ ВИКОРИСТАННЯ НАНОЧАСТИНОК ТА НАНОСТРУКТУР НА ОСНОВІ НАПІВПРОВІДНИКІВ $A^{IV}B^{VI}$	187
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

НАУКОВІ ОГЛЯДИ

<i>Білецький С.В., Бойко В.В., Сумарюк М.П.</i> МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЇХ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	192
<i>Заремба Є.Х., Смалюх О.В.</i> МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ТА ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	195
<i>Коваленко С.В.</i> ВПЛИВ ПЕРСИСТУВАЛЬНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ НА СТАН СЛИЗОВИХ БАР'ЄРІВ БРОНХІВ І КИШЕЧНИКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	200
<i>Максимчук Н.О., Коновчук В.М.</i> ПРОБЛЕМИ МОНІТОРИНГУ ЕНДОТОКСИКОЗУ СЕПТИЧНОГО ГЕНЕЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	205
<i>Паляниця С.С., Панченко Л.А., Буслович О.В., Давидова Т.І., Соколов М.Ф.</i> ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КИШЕЧНИКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	209

<i>Попадинець О.Г., Саган О.В., Дубина Н.М.</i> КЛАПАНИ СЕРЦЯ ЛЮДИНИ: РОЗВИТОК, МАКРО- ТА МІКРОСКОПІЧНА БУДОВА, ОСОБЛИВОСТІ КРОВОПОСТАЧАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	212
<i>Пурденко Т.Й.</i> ПРОБЛЕМА КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ У НЕВРОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	216
<i>Романишин Я., Костюченко Л., Бойко Я.</i> СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВАКЦИНАЦІЇ ДІТЕЙ ІЗ РЕВМАТИЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	222

ДИСКУСІЙНІ СТАТТІ

<i>Ватаманюк М.М., Бєліков О.Б.</i> КЛІНІКО-АНТРОПОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ АНАТОМО-ФІЗІОЛОГІЧНОГО СТАНУ У ПАЦІЄНТІВ ГЕРІАТРИЧНОГО ВІКУ З ПОВНОЮ ВТРАТОЮ ЗУБІВ	228
<i>Мішалов В.Д., Козлов С.В., Іркін І.В., Гаврилюк А.О., Федотова І.А.</i> ДІАГНОСТИКА ГОСТРОГО ІШЕМІЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА – АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА СУДОВОЇ МЕДИЦИНИ	231
<i>Патрабой В.В., Ротар Д.В.</i> ПРОТИМІКРОБНІ ЗАСОБИ В ПРОДУКТАХ ХАРЧУВАННЯ – НОВА ЗАГРОЗА ФОРМУВАННЮ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ	233

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

<i>Шаплавський М.В., Бойчук Т.М., Гуцул О.В., Бужедиган В.В., Гризоришин П.М., Зав'яньський Л.Ю., Микитюк О.Ю., Слободян В.З., Шинкура Л.М.</i> ДОСЛІДЖЕННЯ БІОФІЗИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ КРОВІ ТА РОЗРОБКА ЇЇ ФІЗИЧНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ В КОНТЕКСТІ ЕЛЕКТРОМАГНЕТИЗМУ	237
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

<i>Шкварковський І.В., Антонюк Т.В.</i> ПОЄДНАНЕ ВИКОРИСТАННЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ КАВІТАЦІЇ ТА ВАКУУМНОЇ ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ	241
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

ВИПАДКИ ІЗ ПРАКТИКИ

<i>Роговик Н.В., Захарусь М.Б., Бобер Л.Й., Цюпка Б.В., Гижса Б.І., Гижса Л.Ю.</i> ВИПАДОК ГОСТРОГО ГАНРЕНОЗНОГО АПЕНДИЦИТУ, УСКЛАДНЕНОГО ФЛЕГМОНОЗНИМ ОМЕНТИТОМ У ДИТИНИ З МУКОВІСЦИДОЗОМ	246
<i>Сегедій Л.І.</i> УСПІШНЕ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ ПРИ СИНДРОМІ СВАЄРА У ДВОХ СЕСТЕР	250
<i>Ступницька Г.Я.</i> ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ПРОГРАМ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗА МОДИФІКОВАНИМ ІНДЕКСОМ ВОДЕ НА ПІДСТАВІ ВЛАСНИХ КЛІНІЧНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ	253

ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ

<i>Волощук Н.І., Денисюк О.М.</i> ІНДИВІДУАЛЬНА РОБОТА В СТУДЕНТСЬКОМУ НАУКОВОМУ ГУРТКУ КАФЕДРИ ФАРМАКОЛОГІЇ ЯК ФАКТОР ФОРМУВАННЯ ПРОФЕСІЙНИХ КОМПЕТЕНЦІЙ	257
<i>Михайловська Н.С., Шальміна М.О., Моргунова С.А., Грицай Г.В.</i> ШЛЯХИ УДОСКОНАЛЕННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ НАВЧАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ З ДИСЦИПЛІНИ «ПРОПЕДЕВТИКА ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ» ЗА КРЕДИТНО-МОДУЛЬНОЮ СИСТЕМОЮ ДЛЯ СТУДЕНТІВ, ЯКІ НАВЧАЮТЬСЯ ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ «СТОМАТОЛОГІЯ»	260

<i>Перепелиця О.О., Грозав А.М.</i> ПРОБЛЕМИ ПІДГОТОВКИ ПРОВІЗОРІВ З КУРСУ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ДО ЛПІ «КРОК 1. ФАРМАЦІЯ».....	263
<i>Романишин С.С.</i> ПРОБЛЕМА ФОРМУВАННЯ КОМУНІКАТИВНОЇ КУЛЬТУРИ СТУДЕНТІВ В АСПЕКТІ МЕДИЧНОЇ ДЕОНТОЛОГІЇ.....	269
<i>Сидорчук Л.П., Білецький С.В., Петринич О.А., Іващук С.І., Казанцева Т.В., Мельничук Л.В., Никифор Л.В., Соколенко А.А., Флюндра І.Г.</i> УНІВЕРСИТЕТСЬКІ НАВЧАЛЬНО-ПРАКТИЧНІ ЦЕНТРИ ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНІТАРНОЇ ДОПОМОГИ – КРОК ДО УДОСКОНАЛЕННЯ ПІДГОТОВКИ СІМЕЙНИХ ЛІКАРІВ	273

МЕДИЧНІ INTERNET-ВІСТІ

<i>За редакцією К.І. Яковець, С.Є. Дейнеки.</i> МЕДИЧНІ INTERNET-ВІСТІ. ЧАСТИНА IV	276
------------------------------------------------------------------------------------------	-----

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCHES

Vasylieva I.M., Shevchenko E.A., Vinnyk Yu.A., Zhukov V.I., Tkachenko A.S. THE STATE OF BIOGENIC MONOAMINE METABOLISM AND PROCESSES OF THEIR OXIDATIVE DEAMINATION IN PATIENTS WITH GASTROCANCEROGENESIS	3
Vasylchyshyn Y.M. OPTIMIZATION OF A HIP REPLACEMENT TECHNOLOGY	7
Herman A.A. FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE THYROID GLAND, THE THYROTROPIC FUNCTION OF THE HYPOPHYSIS AND THE LEVEL OF CORTISOL IN PATIENTS WITH NEW-ONSET PULMONARY TUBERCULOSIS DEPENDING ON THE CLINICAL FORMS.....	12
Holovachuk O.K. ECHOGRAPHIC PECULIARITIES OF EMBRYONAL DEVELOPMENT IN PREGNANT WOMEN OF THE GROUP RISK WITH GENITAL INFECTION	15
Gorbach T.V., Yunusov V.Yu., Martynova S.N. ORGANISM'S INTOXICATION RATE AND ELASTICITY OF VESSELS IN NEWBORN RATS – OFFSPRINGS OF THE RATS, WHICH WERE EXPOSED TO THE ACTION OF TOBACCO SMOKE	20
Dudko O.G. ESTIMATION METHODOLOGY OF POLYMERIC OSTEOSYNTHESIS OUTCOME	25
Zadyraka D.A., Riabokon E.V. CLINICAL AND PATHOGENETIC ROLE OF STATE OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT REGULATION IN PATIENTS WITH PURULENT MENINGITIS IN THE DYNAMICS OF DISEASE	29
Zelinska N.V., Peresunko O.P. CLINICAL FEATURES OF ADENOCARCINOMA OF THE CERVIX	33
Ivanchuk P.R., Ivanchuk M.A., Amelina T.M. MODELLING THE EXPERT SYSTEMS DURING THE STUDY OF THE GENDER DISTRIBUTION OF ANTHROPOMETRIC INDICATORS.....	36
Ivashchuk S.I. IMMUNOLOGICAL REACTIVITY OF THE PATIENT'S BODY WITH ACUTE PANCREATITIS DEPENDING ON ITS GENESIS	38
Karatieieva S.U. THE INDIVIDUAL SELECTION OF OZONE THERAPY DOSE IN TREATMENT OF PYOINFLAMMATORY COMPLICATIONS IN PANCREATIC DIABETES.....	43
Kobryn O.P. EVALUATION OF LOCAL IMMUNITY AND LEVEL OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS AND CONCOMITANT CHLAMYDIA INFECTION	45
Kovalchuk P.Ye., Tuliuliuk S.V., Kozlov S.V. MORPHOLOGICAL FEATURES OF REPARATIVE OSTEOGENESIS UNDER SELENIUM DEFICIENCY	49
Kovtunencko O.V., Tymchuk S.M., Shportko B.V. ANALYSIS OF MATRIX METALLOPROTEINASES 2 AND 9 EXPRESSION RATE BY MEANS OF IMMUNOCYTOCHEMICAL DIAGNOSTIC TECHNIQUE IN PATIENTS WITH LARYNX CANCER WITH REGIONAL METASTASES.....	51
Kolesnyk M.Y. INFLUENCE OF INSULIN RESISTANCE ON THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF MYOCARDIUM OF THE LEFT VENTRICLE IN MALES WITH UNCOMPLICATED HYPERTENSION	55
Koloskova O.K., Shahova O.O., Bogutska N.K. INDICATORS OF THE BRONCHIAL LABILITY AND HYPERREACTIVITY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND EXERCISE INDUCED BRONCHOCONSTRICTION.....	60
Kostiuchenko L.V. EARLY DIAGNOSTICS OF SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCIES	63
Kruk T.V., Peresunko O.P., Volkov R.A. MUTATIONS IN THE GENES OF GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AND THEIR CLOSE RELATIVES LIVING IN CHERNIVTSI REGION.....	69

<i>Maksymiv O.O.</i> EFFECTIVE APPLICATION OF QUERCETIN AS A MAINTENANCE THERAPY FOR COMPLETE DENTURE IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES	73
<i>Mitchenok O.V.</i> CLINICAL EXAMPLES OF THE REPLACEMENT DENTITION DEFECTS BASED ON OCCLUSAL CHANGES	78
<i>Narizhna A.V., Kravchun P.G., Ryndina N.G.</i> CYTOKINE STATUS AND MATRIX METALLOPROTEINASE-9 IN PATIENTS WITH CARDIORENAL SYNDROME TYPE 2 WITH CHRONIC HEART FAILURE AND TYPE 2 DIABETES	80
<i>Orynychak L.B.</i> PECULIARITIES OF MULTIPLE SCLEROSIS DYNAMICS AMONG SUBCARPATHIA INHABITANTS DEPENDING ON CERTAIN SOCIAL RISK FACTORS OF THIS DISEASE	83
<i>Orynychak M.A., Vasylechko M.M.</i> FEATURES OF ADVERSE HEMOSTATIC FACTORS OF ATRIAL FIBRILLATION AND METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS DEPENDING ON AGE	90
<i>Pakharenko L.V.</i> SOCIAL BACKGROUND OF PREMENSTRUAL SYNDROME.....	95
<i>Petryk I.O., Braverman L.B., Khodakivskyi O.A., Rokunets I.L.</i> THE EFFECT OF 3,2'-SPIRO-PYRROLE-2-OXINDOLE DERIVATE (COMPOUND R-86) PHARMACOPROPHYLACTIC APPLICATION ON DEVELOPMENT OF CARDIOCEREBRAL DISFUNCTION IN THE SIMULATED INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE	99
<i>Pidmurniak A.A.</i> TOTAL NEPHRECTOMY BY ENDOVIDEOSURGICAL METHODS WITH TRANSPERITONEAL ACCESS	103
<i>Plehutsa I.M., Sydorchuk R.I.</i> THE SYSTEMIC IMMUNITY HUMORAL LINK STATUS IN PATIENTS WITH TRAUMATIC ILLNESS	106
<i>Povorozniuk V.V., Pankiv I.V.</i> COMPARATIVE ANALYSIS OF VITAMIN D CONTENT IN POPULATION OF DIFFERENT CLIMATIC ZONES OF CARPATHIAN REGION	113
<i>Prysyazhnyuk V.P.</i> AGE-DEPENDENT PECULIARITIES OF ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS OF THE HEART IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE	116
<i>Radchenko O., Bek N., Potapov V.</i> LEPTINEMIA, PARAMETERS OF HEART RATE VARIABILITY, AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION WITH OBESITY	119
<i>Saliutin R.V., Palianytsia S.S., Buslovych O.V., Bogolepov V.M.</i> THE ULTRASTRUCTURE OF CAPILLARIES ENDOTHELIOCYTES IN MUSCULAR TISSUE AFTER PROGENITOR FETAL LIVER CELLS TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH CHRONIC LIMB ISCHEMIA.....	122
<i>Semenenko A.I., Kondratskyi B.A., Kobeliatskyi Y.Y.</i> HEMODYNAMICS IN ISCHEMIA-REPERFUSION OF RAT'S BRAIN IN APPLYING SOME INFUSION SOLUTIONS.....	127
<i>Semenenko S.B.</i> SPECIFIC FEATURES OF CHRONORHYTHMOLOGIC CHANGES OF THE ACID-REGULATING FUNCTION OF THE KIDNEYS UNDER THE HYPOFUNCTION OF THE PINEAL GLAND	132
<i>Semchyshyn M.G., Zadorozhna B.V.</i> IRON CONCENTRATION IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH MILD AND MODERATE CRANIOCEREBRAL TRAUMA IN ACUTE AND INTERMEDIATE PERIODS	135
<i>Slobodian O.M., Proniaiev D.V., Vitenok O.Y.</i> SYNTOPICAL PECULIARITIES OF INTERNAL FEMALE GENITAL ORGANS AND THE RECTUM IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY	137
<i>Sokolenko A.A., Sydorchuk L.P., Sokolenko M.O.</i> SECRETORY ACTIVITY OF ADIPOCYTES AND LIPID CONTENT CHANGES UNDER THE INFLUENCE OF OBESE HYPERTENSIVE PATIENTS TREATMENT. ROLE OF GENE POLYMORPHISM.....	141

Sokhor N.R., Shkrobot S.I., Budarna O.Y., Musiienko A.M. ACTIVITY OF DIFFERENT SUBTYPES OF SUPEROXIDE DISMUTASE IN ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE	147
Struk V.I. THE RESULTS OF ELECTRON MICROSCOPIC STUDY OF STRUCTURAL FEATURES OF THE HUMAN DENTIN IN AGE ASPECT	152
Tashchuk V.K., Amelina T.N., Polianska A.S., Hulaga O.I. SOME ASPECTS OF STABLE ANGINA TREATMENT: RISK of complications ASSESSMENT IN A COMBINED COURSE WITH COPD	155
Khodan A.H. CORRECTION OF BLOOD AGGREGATION DISTURBANCES IN GIRLS WITH UTERINE BLEEDINGS AT THE AGE OF PUBERTY	158
Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Voytkovich Y.I. THE INFLUENCE OF FACTORS OF THE HEMOSTASIS, FIBRINOLYSIS AND PROTEILYSIS SYSTEMS UPON THE DEVELOPMENT AND PROGRESSING OF SOMATOFORM VEGETATIVE DYSFUNCTION AND ESSENTIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC ACALCULOUS CHOLECYSTITIS	161
Khukhlina O.S., Ursul O.O., Smandysh V.S. COMPARISON OF PLASMAPHERESIS EFFICACY AND COMPLEX ANTIOXIDANT THERAPY IN PATIENTS WITH COMORBID COURSE OF CHRONIC PANCREATITIS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	164
Tsyntar T.P. PLASMA PROTEOLYTIC AND FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS, COMBINED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	169

SOCIOLOGICAL INVESTIGATIONS

Zborovska N.V., Lukianenko N.S. ANALYSIS OF FACTORS OF CONGENITAL MALFORMATIONS IN FAMILIES WHERE THERE WERE CASES OF INFERTILITY IN ANAMNESIS	172
Ursol G.M., Skrypnyk O.O., Vasylenko O.M. THE PRIVATE SECTOR OF HEALTH SERVICE OF UKRAINE IS AN ACTIVE RESERVE OF IMPROVING THE ACCESSIBILITY AND QUALITY OF MEDICAL CARE: THE EXPERIENCE OF KIROVOHRAD REGION	177
Shyschuk V.D. THE STATE OF TRAUMATISM IN SUMY REGION	182

SCIENTIFIC COMMUNICATION

Fediv V.I. STUDY OF SYNTHESIS, PROPERTIES AND DIRECTIONS IN USE OF NANOPARTICLES AND NANOSTRUCTURES BASED ON SEMICONDUCTORS A ^{II} B ^{VI}	187
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

SCIENTIFIC REVIEWS

Biletskyi S.V., Boyko V.V., Sumariuk M.P. METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE, CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE SEPARATLY AND IN COMBINATION (REFERENCE REVIEW)	192
Zaremba E.H., Smaliukh O.V. INFLAMMATORY MARKERS AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE (REFERENCE REVIEW)	195
Kovalenko S.V. INFLUENCE OF PERSISTENT INFLAMMATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ON THE MUCOSAL BARRIER OF BRONCHI AND INTESTINES (REFERENCE REVIEW)	200
Maksymchuk N.O., Konovchuk V.M. PROBLEMS OF MONITORING ENDOTOXICOSIS OF SEPTIC ORIGIN (REFERENCE REVIEW)	205

<i>Palianytsia S.S., Panchenko L.A., Buslovych E.V., Davydova T.I., Sokolov N.F.</i> PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF INTESTINAL TRANSPLANTATION (REFERENCE REVIEW)	209
<i>Popadynets O.H., Sahan O.V., Dubyna N.M.</i> HUMAN HEART VALVES: DEVELOPMENT, MACRO- AND MICROSCOPICAL STRUCTURE, PECULIARITIES OF BLOOD SUPPLY (REFERENCE REVIEW)	212
<i>Purdenko T.I.</i> THE PROBLEM OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN NEUROLOGICAL PRACTICE (REFERENCE REVIEW)	216
<i>Romanyshyn Ya., Kostiuhenko L., Boiko Ya.</i> CURRENT ASPECTS OF VACCINATION OF CHILDREN WITH RHEUMATIC DISEASES (REFERENCE REVIEW)	222

DEBATABLE PAPERS

<i>Vatamaniuk M.M., Belikov O.B.</i> CLINICAL AND ANTHROPOMETRIC ANALYSIS OF ANATOMICAL AND PHYSIOLOGICAL CONDITION IN GERIATRIC PATIENTS WITH TOTAL TOOTH LOSS	228
<i>Mishalov V.D., Kozlov S.V., Irkin I.V., Havryliuk A.O., Fedotova I.A.</i> DIAGNOSING ACUTE ISCHEMIC MYOCARDIAL INJURY AS AN ACTUAL PROBLEM OF FORENSIC MEDICINE	231
<i>Patraboy V.V., Rotar D.V.</i> ANTIMICROBIAL AGENTS IN FOOD PRODUCTS AS A NEW THREAT OF FORMATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN MICROORGANISMS	233

RESEARCH METHODS

<i>Shaplavs'kyi M.V., Boichuk T.M., Gutsul O.V., Buzhdygan V.V., Hrygoryshyn P.M., Zavyansky L.Yu., Mykytiuk O.Yu., Slobodian V.Z., Shynkura L.M.</i> STUDY OF BIOPHYSICAL MECHANISMS OF BLOOD MICROCIRCULATION AND DEVELOPMENT OF PHYSICAL METHODS OF ITS INVESTIGATION FROM THE STANDPOINT OF ELECTROMAGNETISM.....	237
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

TREATMENT METHODS

<i>Shkvarkovkyi I.V., Antoniuk T.V.</i> COMBINED USE OF ULTRASONIC CAVITATION AND VACUUM THERAPY IN COMPLEX TREATMENTS OF ACUTE PURUJENT-NECROTIC PROCESSES	241
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

CASES OF PRACTICE

<i>Rohovyk N.V., Zakharus M.B., Bober L.Y., Tsiupka B.V., Hyzha B.I., Hyzha L.Y.</i> A CASE OF ACUTE GANGRENOUS APPENDICITIS COMPLICATED BY PHLEGMONOUS OMENTITIS IN A CHILD WITH CYSTIC FIBROSIS	246
<i>Sehediy L.I.</i> A CASE OF SUCCESSFUL SWYER SYNDROME TREATMENT IN TWO SISTERS	250
<i>Stupnytska A.Ya.</i> EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF REHABILITATION PROGRAMS IN PATIENTS WITH COPD USING A MODIFIED BODE INDEX ON THE BASIS OF THEIR OWN CLINICAL OBSERVATIONS	253

PROBLEMS OF TEACHING

<i>Voloshchuk N.I., Denysiuk O.M.</i> INDIVIDUAL WORK AT THE STUDENTS SCIENTIFIC CIRCLE OF PHARMACOLOGY DEPARTMENT AS A FACTOR FOR PROFESSIONAL COMPETENCE FORMATION	257
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

<i>Mykhailovska N.S., Shalmina M.A., Morhuntsova C.A., Hrytsai A.V.</i> IMPROVEMENT OF THE EDUCATIONAL PROCESS IN DISCIPLINE «PROPEDEUTICS OF INTERNAL MEDICINE» ACCORDING TO THE CREDIT-MODULAR SYSTEM FOR DENTISTRY STUDENTS	260
<i>Perepelytsia O.O., Grozav A.M.</i> PROBLEMS OF PREPARING PHARMACISTS ON ORGANIC CHEMISTRY COURSE FOR “STEP 1. PHARMACY”	263
<i>Romanyshyn S.S.</i> THE PROBLEM OF THE COMMUNICATIVE CULTURE OF STUDENTS IN THE ASPECT OF MEDICAL DEONTOLOGY	269
<i>Sydorchuk L.P., Biletskyi S.V., Petrynych O.A., Ivashchuk S.I., Kazantseva T.V., Mel’nychuk L.V., Nykyfor L.V., Sokolenko A.A., Flyundra I.G.</i> UNIVERSITY EDUCATIONAL-PRACTICAL CENTRES OF THE PRIMARY MEDICAL CARE – A STEP TO THE IMPROVEMENT OF THE FAMILY DOCTORS TRAINING	273

MEDICAL INTERNET-NEWS

MEDICAL INTERNET-NEWS. PART IV. Edited by K.I. Yakovets, S.Y. Deineka	276
------------------------------------------------------------------------------------	-----