

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

***ТОМ 16, № 2 (62)***

---

**2012**

**Редакційна колегія:**

головний редактор Т.М. Бойчук,

Ю.Т. Ахтемійчук, Л.О. Безруков, О.І. Волошин, І.І. Заморський,

О.І. Івашук (заступник редактора), Т.О. Ілащук,

А.Г. Іфтодій, І.Ф. Мещишен, В.П. Польовий,

Р.В. Сенютович, І.Й. Сидорчук,

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

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

**Наукові рецензенти:**

проф. О.І. Волошин, проф. І.Й. Сидорчук,

проф. Г.І. Ходоровський

**Чернівці: БДМУ, 2012**

### 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)

Видається згідно з постановою вченої ради Буковинського державного  
медичного університету (протокол № 9 від 24 травня 2012 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

Постановою президії ВАКу України  
від 14 жовтня 2009 року №1–05/4  
журнал "Буковинський медичний  
вісник" включено до переліку  
наукових фахових видань України,  
в яких можуть публікуватися  
результати дисертаційних робіт на  
здобуття наукових ступенів доктора  
і кандидата медичних наук

Адреса редакції: 58002, Чернівці,  
пл. Театральна, 2  
Тел.: (0372) 55-37-54, 54-36-61,  
52-40-78, 52-65-59  
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 612.398.192:611.137.83:616.71-001.52-003.93

*Ю.О. Безсмертний*

## ЕНДОТЕЛІАЛЬНА СЕКРЕЦІЯ ВАЗОАКТИВНИХ МОЛЕКУЛ У РІЗНІ ПЕРІОДИ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ ПРИ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ

НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

**Резюме.** Досліджено вплив гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) на ендотеліальну секрецію вазоактивних молекул та стан стегнових артерій із переломом стегнової кістки в щурів у різні періоди репаративного остеогенезу. Показано, що ГГЦ викликає прогресуюче порушення синтезу вазоактивних молекул ( $H_2S$ ,  $NO$ ) у стегнових

артеріях щурів із переломом. Індуковані ГГЦ біохімічні зміни в судинах асоціювалися з посиленням резорбції кісткової тканини та зниженням колагеноутворення.

**Ключові слова:** остеогенез, перелом, гіпергомоцистеїнемія, оксид азоту, гідроген сульфід.

**Вступ.** Репаративний остеогенез є складним генетично запрограмованим процесом, перебіг якого залежить від дії чисельних зовнішніх та внутрішніх чинників [4]. Важливе місце серед них займає група чинників, що детермінують остеоіндуктивний потенціал організму та активність процесів резорбції або біосинтезу кісткової тканини на момент травми, а саме вік, стать, наявність метаболічних розладів (цукровий діабет, атеросклероз), імунологічний статус, облітеруючі захворювання судин тощо [3, 4]. В останні роки опубліковані дані [9], які свідчать, що порушення обміну сірковмісних амінокислот – гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є незалежним чинником серцево-судинних уражень та тромбозів і асоціюється з високим ризиком остеопорозу та остеопоротичних переломів. Механізми токсичної дії високих рівнів ГЦ на кісткову тканину здебільшого пов'язують з активацією процесів демінералізації кісток, деградації колагену, хімічною модифікацією білків кісткової тканини тощо [5, 9]. Цілковито імовірно, що небажаний вплив ГГЦ на кісткову тканину може реалізовуватися через судинні механізми, в основі яких мають місце порушення обміну оксиду азоту ( $NO$ ), гідроген сульфід ( $H_2S$ ) та інших вазоактивних речовин [6, 10]. Натомість, роль судинних механізмів у реалізації негативного впливу ГГЦ на перебіг репаративного остеогенезу остаточно не з'ясована. Не виключено, що зміни судинної продукції  $H_2S$  та інших вазоактивних речовин, інтегровані в патогенез ГГЦ-індукованих порушень репаративного остеогенезу, ще потребують вивчення.

**Мета дослідження.** Вивчити ендотеліальну секрецію вазоактивних речовин ( $NO$ ,  $H_2S$ ) та біохімічні зміни у стегнових артеріях щурів із модельним переломом стегнової кістки за умов ГГЦ у різні періоди репаративного остеогенезу.

**Матеріал і методи.** Досліди проведені на 67 білих нелінійних щурах-самцях. Під час експериментів всі тварини перебували в стандартних умовах, з 12-годинним світлотіньовим режимом,

вільним доступом до води та їжі й отримували напівсинтетичну крохмально-казеїнову дієту з контрольованим вмістом усіх макро- та мікронутрієнтів. Згідно з умовами експерименту дослідні тварини розподілені на три групи. Тваринам 2-ї та 3-ї груп у стерильних умовах формували поперечний перелом стегнової кістки. Перелом проводили ортопедичним сепараційним диском у середній третині діафіза стегнової кістки, розпилюючи його на 2/3 товщини та подальшим надломом кістки. У кістковомозковий канал проксимального та дистального відламків вводилася спиця Кіршнера діаметром 1 мм. Після зіставлення уламків, проводили гемостаз та ушивання рани. Додаткова іммобілізація перелому не застосовувалася. ГГЦ створювали у тварин три групи (23 тварини) шляхом уведення D,L-гомоцистеїну (Fluka, Німеччина) у дозі 100 мг/кг маси тіла інтрагастрально на 1 % розчині крохмалю 1 раз на добу протягом 14 діб до та 45 діб після проведеної операції. Контрольну групу складала 21 інтактна тварина. На 15-у, 30-у та 45-у добу по 7-8 щурів із кожної групи піддавали евтаназії шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Досліди виконували згідно з міжнародними вимогами «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою» (Strasbourg, 1986), правил гуманного відношення до експериментальних тварин, затверджених комітетом з біоетики ВМУ ім. М.І. Пирогова.

Після виділення, стегові артерії ретельно промивали холодним 1,15 % розчином калію хлориду, видаляли адвентицію, а ендотеліальний та м'язовий шари гомогенізували в середовищі 1,15 % калію хлориду (співвідношення 1:4), гомогенат центрифугували при 600 g та 4°C упродовж 30 хвилин, отриманий пост'ядерний супернатанат використовували для досліджень. Активність НАДФН-оксидази (КФ 1.6.3.1) вимірювали за падінням поглинання НАДФН при 340 нм. Сумарну активність  $NO$ -синтаз ( $eNOS$  та  $iNOS$ ,

КФ 1.14.13.39) встановлювали за кількістю утвореного нітрит-аніона ( $\text{NO}_2^-$ ) після інкубації (60 хв) гомогенату артерій у середовищі, 1 мл якого містив 50 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ -NaOH-буфер (рН 7,0), 1 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 2 мМ  $\text{CaCl}_2$ , 1 мМ НАДФН, 2,2 мМ L-аргініну [2]. Активність цистатіонін- $\gamma$ -ліази (КФ 4.4.1.1) визначали за кількістю утвореного з цистеїну  $\text{H}_2\text{S}$  за реакцією з N,N-диметилпарафеніл-ендіаміном [1]. Активність тіоредоксин-дисульфід-редуктази (тіоредоксинредуктази, КФ 1.8.1.9) визначали за швидкістю НАДФН-залежного відновлення 5,5'-дитіобіс(2-нітробензоату). Рівень ГЦ у сироватці крові визначали імуноферментним методом набором «Homocysteine EIA» (Axis-Shield, Англія). Вміст  $\text{H}_2\text{S}$  у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом за реакцією з парафенілдіаміном [1]. Суму нітритів та нітратів у сироватці крові визначали за реакцією з реактивом Грісса після відновлення нітратів зависою цинкового порошку в розчині аміаку.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартних статистичних програм «MS Excel XP». Вірогідність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Проведені дослідження показали, що в щурів із модельним переломом стегнової кістки (2-а група) рівень ГЦ у сироватці крові практично не відрізнявся від такого у здорових щурів ( $7,68 \pm 0,39$  проти  $7,10 \pm 0,27$  мкмоль/л у контролі). Тривале уведення тіолактону ГЦ супроводжувалося формуванням ГГЦ у щурів 3-ї групи (перелом + ГГЦ). При цьому вміст ГЦ збільшився у 2,5 раза на 15-у добу та в 2,9-3,2 раза на 30-у та 45-у добу досліджу (p<0,05).

В умовах нормогомоцистеїнемії на 15-у добу після перелому (стадія реорганізації тканинних структур) суттєвих змін вмісту вазодилаторів  $\text{H}_2\text{S}$  та стабільних метаболітів NO (нітратів та нітритів) у сироватці крові не реєструвалось (табл. 1). Дефіцит вазодилаторів розвивався у тварин із переломом на тлі ГГЦ. Так, на 15-у добу після травми зниження вмісту  $\text{H}_2\text{S}$  та нітратів і нітритів становило 28,7 та 24,8 %, на 30-у добу – 36,7 та 34,7 %, на 45-у добу – 39,3 та 39,0 % відносно тварин 2-ї групи.

Негативна динаміка вмісту вазоактивних медіаторів у сироватці крові у тварин із переломом за ГГЦ асоціювалася зі зниженням активності ферментів, що забезпечують їх утворення в судинах і, зокрема, у стegovих артеріях (табл. 2). Так, у щурів 3-ї групи (перелом + ГГЦ) за станом на 15-у добу реєструвалося зниження (на 30,2 та 17,9 %) активності цистатіонін- $\gamma$ -ліази та сумарної активності NO-синтази. Зі збільшенням терміну ГГЦ виявлені порушення поглиблювались і на 30-у добу їх активність становила 36,7 та 27,8 %, на 45-у добу – 40,7 та 32,3 % відповідно відносно тварин 2-ї групи.

На 15-у добу після перелому спостерігалось помірне підвищення (на 33,3 та 15,6 %) активності прооксидантного та прозапального ферменту

НАДФН-оксидази та антиоксидантного ензиму тіоредоксинредуктази в стegovих артеріях, але на 30-у добу активність цих ферментів повністю нормалізувалась (табл. 3). Зазначені зміни в активності вказаних ферментів, очевидно, пов'язані з посттравматичною запальною реакцією в травмованих тканинах. За ГГЦ приріст активності НАДФН-оксидази на 15-у добу був істотно більшим (на 72,3 % відносно 2-ї групи) і зберігався на 30-у та 45-у добу після травми. За станом на 15-у добу активність тіоредоксинредуктази стegovих артерій у щурів 3-ї групи (перелом + ГГЦ) була на 39,8 % меншою, ніж у щурів 2-ї групи і в подальшому ці відмінності посилювались.

Індуковані ГГЦ зміни у стegovих артеріях та дефіцит вазодилаторів у сироватці крові можуть негативно відобразитися на об'ємі та структурі регенерату, оскільки виразність репаративних процесів у травмованих тканинах значною мірою визначається ступенем дезінтеграції кровопостачання, порушенням транскapілярного обміну та гіпоксією, що призводить до порушення трофіки в зоні ураження [3]. Доведено [7], що NO, який синтезується за участі ендотеліальної NO-синтази, відіграє важливу роль у регуляції кісткового кровообігу, остеогенної диференціації клітин-попередників та мінералізації регенерату. Пригнічення ендотеліальної секреції NO погіршує зрощення переломів та зменшує остеогенний потенціал мезенхімальних клітин кісткового мозку [11]. Як свідчать дані [8], біологічно активний метаболіт сірковмісних амінокислот  $\text{H}_2\text{S}$  не лише залучений до регуляції тону судин, а й стимулює експресію остеокальцину та проліферацію остеобластів. Цілком очевидно, що токсичний ефект ГГЦ на кісткову тканину реалізується і через порушення судинної продукції  $\text{H}_2\text{S}$  та NO.

Проведені дослідження підтвердили, що прогресуюче погіршення стану стegovих артерій супроводжувалося поглибленням метаболічного дисбалансу в кістковій тканині при переломі. Так, при ГГЦ активність процесів резорбції кісткової тканини була значно вищою, а колагеноутворення нижчим, ніж за умов нормогомоцистеїнемії. Зокрема, за станом на 45-у добу вміст вільного оксипроліну в сироватці крові у щурів 3-ї групи (ГГЦ + перелом) перевищував такий у щурів 2-ї групи (перелом) у 2 рази ( $55,7 \pm 0,70$  проти  $27,3 \pm 0,42$  мкмоль/л, p<0,05), пептидозв'язаний оксипролін, навпаки, був меншим в 1,4 раза ( $35,6 \pm 0,88$  проти  $48,3 \pm 2,25$  мкмоль/л, p<0,05), а вміст глікозаміногліканів підвищився в 1,4 раза ( $77,8 \pm 1,77$  проти  $55,7 \pm 1,67$  мкмоль/л, p<0,05).

Таким чином, порушення судинної продукції вазодилаторів ( $\text{H}_2\text{S}$ , NO) у стegovих артеріях інтегровані в патогенез дизрегенерації довгих кісток при синдромі ГГЦ.

Перспективним напрямком подальших досліджень є вивчення поширеності порушень обміну ГЦ та  $\text{H}_2\text{S}$  у пацієнтів з хронічними суглобами з метою розробки нових діагностичних та прогностичних критеріїв вказаної патології.

**Висновки**

1. За умов нормогомоцистеїнемії на 15-у добу після перелому стегнової кістки спостерігалось помірне зростання активності прооксидантного НАДФН-оксидази (на 35,5 %) та антиоксидантного тиредоксинредуктази (на 48,9 %) ензимів у стegovих артеріях із подальшою їх нормалізацією на 30-у та 45-у добу експерименту. Продукція вазоактивних молекул ( $H_2S$ , NO) протягом всього терміну досліджу суттєво не змінювалась.

2. Гіпергомоцистеїнемія зумовлювала прогресуюче зниження вмісту вазоактивних речовин  $H_2S$  та NO (на 24-39 %) у сироватці крові та пригнічення цистатитон- $\gamma$ -ліази та NO-синтази (на 27-41 %) у стegovих артеріях щурів із переломом стegovної кістки. При гіпергомоцистеїнемії на 15-у добу після перелому спостерігався різкий приріст активності НАДФН-оксидази (на 72,3 %) та зниження активності тиредоксинредуктази (на 39,8 %). Зазначені відхилення зростали на 30-у та 45-у добу після травми і асоціювалися з посиленням резорбції кісткової тканини (збільшенням вмісту вільного оксипроліну та глікозаміногліканів у сироватці крові) та пригніченням колагенотворення (зниженням вмісту пептидозв'язаного оксипроліну).

**Перспективи подальших досліджень** направленні на з'ясування ролі гіпергомоцистеїнемії в розвитку порушень репаративної регенерації кісткової тканини та розробку патогенетично обґрунтованих підходів до профілактики та лікування кісткової дизрегенерації, асоційованої із синдромом гіпергомоцистеїнемії.

**Література**

1. Визначення вмісту гідроген сульфід у сироватці крові / Н.В. Заїчко, Н.О. Пентюк, Л.О. Пентюк [та ін.] // Вісн. наук. досліджень. – 2009. – № 1. – С. 29-32.
2. Гула Н.М. Вплив N-стеароїлетаноламіну на NO-синтазний шлях генерації оксиду азоту в аорті та серці щурів із стрептозотоциніндукованим діабетом / Н.М. Гула, Г.В. Косякова, А.Г. Бердишев // Укр. біохім. ж. – 2007. – Т. 79, № 5. – С. 153-158.
3. Климовицкий В.Г. Возможные пути оптимизации репаративных процессов у пострадавших с пере-

ломами длинных костей конечностей (Взгляд на проблему) / В.Г. Климовицкий, В.Н. Пастернак, В.М. Оксимец // Ортопедия, травматол. и протезир. – 2006. – № 1. – С. 90-100.

4. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Нарушение регенерации кости (Сообщение 2) / Н.А. Корж, К.К. Романенко, Л.Д. Горидова // Ортопедия, травматол. и протезир. – 2006. – № 1. – С. 84-90.
5. Метаболізм гомоцистеїну та його роль у патології / О.О. Пентюк, М.Б. Луцюк, І.І. Андрушко [та ін.] // Укр. біохім. ж. – 2003. – Т. 75, № 1. – С. 5-17.
6. Утворення гідроген сульфід у органах щурів / Н.В. Заїчко, Н.О. Пентюк, А.В. Мельник [та ін.] // Мед. хімія. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 7-13.
7. Osteogenic differentiation of human mesenchymal bone marrow cells in silk scaffolds is regulated by nitric oxide / P.D. Damoulis, D.E. Drakos, E. Gagari [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2007. – Vol. 1117. – P. 367-376.
8. Hydrogen sulfide protects MC3T3-E1 osteoblastic cells against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative damage-implications for the treatment of osteoporosis / Z.S. Xu, X.Y. Wang, D.M. Xiao [et al.] // Free Radic Biol Med. – 2011. – Vol. 50, № 10. – P. 1314-1323.
9. Hyperhomocysteinemia induces a tissue specific accumulation of homocysteine in bone by collagen binding and adversely affects bone / M. Herrmann, A. Tami, B. Wildemann [et al.] // Bone. – 2009. – Vol. 44, № 3. – P. 467-475.
10. Lowicka E. Hydrogen sulfide ( $H_2S$ ) – the third gas of interest for pharmacologists / E. Lowicka, J. Beltowski // Pharmacol. Rep. – 2007. – Vol. 59, № 1. – P. 4-24.
11. Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells from osteopenic rats subjected to physical activity with and without nitric oxide synthase inhibition / N.M. Ocarino, J.N. Boeloni, A.M. Goes [et al.] // Nitric Oxide. – 2008. – Vol. 19, № 4. – P. 320-325.

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ СЕКРЕЦИЯ ВАЗОАКТИВНЫХ МОЛЕКУЛ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА НА ФОНЕ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ****Ю.А. Бессмертный**

**Резюме.** Исследовано влияние гипергомоцистеинемии (ГГЦ) на эндотелиальную секрецию вазоактивных молекул и состояние бедренных артерий крыс с переломом бедренной кости в разные сроки репаративного остеогенеза. Показано, что ГГЦ вызывает прогрессирующее нарушение синтеза вазоактивных молекул ( $H_2S$  та NO) в бедренных артериях крыс с переломом. Индуцированные ГГЦ биохимические изменения в сосудах ассоциировались с усилением резорбции костной ткани и снижением колагенообразования у крыс с переломом.

**Ключевые слова:** остеогенез, перелом, гипергомоцистеинемия, оксид азота, гидроген сульфид.

**ENDOTHELIAL SECRETION OF VASOACTIVE MOLECULES IN DIFFERENT PERIODS  
OF REPARATIVE OSTEOGENESIS IN HYPERHOMOCYSTEINEMIA**

*Y.O. Bezsmertnyi*

**Abstract.** The effect of hyperhomocysteinemia (HHC) on the endothelial secretion of vasoactive molecules and the condition of the femoral arteries with a fracture of the femoral bone has been studied in rats at different periods of reparative osteogenesis. HHC has been shown to bring about a progressive disturbance of the synthesis of vasoactive molecules (H<sub>2</sub>S, NO) in the femoral arteries of rats with a fracture. Biochemical changes in the vessels were associated with enhanced resorption of the osseous tissue a decrease of the collagen formation.

**Key words:** bone formation, fracture, hyperhomocysteinemia, nitric oxide, hydrogen sulfide.

Research Institute of Invalid Rehabilitation of Vinnitsa National  
M.I. Pyrohov Memorial Medical University (Vinnitsia)

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 3-6

Надійшла до редакції 17.02.2012 року

© Ю.О. Безсмертний, 2012

**V гастроентерологічний тиждень**

**19-21 вересня 2012 року  
м. Дніпропетровськ**

Адреса оргкомітету:  
ДУ «Інститут гастроентерології АМНУ»,  
Українська гастроентерологічна Асоціація  
пр. ім. газети «Правда», 96  
м. Дніпропетровськ, 49074  
тел./факс (0562)-27-79-47  
e-mail: [gastrodnepr@ukrpost.ua](mailto:gastrodnepr@ukrpost.ua)

УДК 616.153.915:612.122]-085-092.9

Л.Л. Вавілова

## МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА СУПУТНИХ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ ЗА ДОПОМОГОЮ АГОНІСТА PRA-Г РЕЦЕПТОРІВ

ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України,  
відділ патофізіології, м. Київ

**Резюме.** Досліди проведені на експериментальній моделі синдрому інсулінорезистентності (ІР), яка відтворена на кролях шляхом підшкірного уведення дексаметазону із розрахунку 15 мкг/кг. Піоглітазон застосовували в лікувальному і профілактичному режимах. Застосування дексаметазону протягом восьми тижнів супроводжувалося розвитком основних компонентів синдрому інсулінорезистентності (ІР). Різко пригнічувалася чутливість до інсуліну, значно підвищився вміст у крові глікозильованого гемоглобіну. Паралельно розвивалася дисліпідемія на тлі активації системного запалення, оксидантного стресу та модифікації ліпопротеїнів (ЛП) із значним збільшенням вмісту в крові їх ате-

рогенних форм. Застосування піоглітазону супроводжувалося усуненням або зменшенням вираженості ІР із нормалізацією не тільки метаболічного статусу, але й зменшення вираженості системного запалення, перекисної активації ліпідів, проатерогенної та імуногенної модифікації ЛП крові. Ці дані дозволяють розглядати піоглітазон не тільки як антидіабетичний засіб, але і як перспективний препарат у лікуванні метаболічного синдрому та профілактиці атеросклерозу.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, інсулінорезистентність, діабетична дисліпідемія, системне запалення, модифіковані ліпопротеїни.

**Вступ.** Незважаючи на велику значимість метаболічного синдрому (МС) як провідного чинника розвитку серцево-судинної патології та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, до теперішнього часу неможливо вважати остаточно доведеним чи мають компоненти МС взаємозумовлений характер, чи вони патогенетично незалежні і об'єднані якимось загальним причинним фактором. Результати ряду досліджень останніх років достатньо переконливо свідчать про те, що МС не є простим поєднанням найбільш часто виникаючих біохімічних та функціональних порушень, а має чітку та специфічну патогенетичну основу [22]. На це вказує наявність закономірного взаємозв'язку між ожирінням, порушеннями обміну ліпідів та ліпопротеїнів (ЛП) крові, вмістом у ній глюкози та рівнем систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ), який підтверджений у ряді великих проспективних досліджень. В одному з них, що включало 16288 чоловіків та 7328 жінок, встановлена пряма залежність між індексом маси тіла (ІМТ), вмістом загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ЛП низької щільності (ХС ЛПНЩ), глюкози в крові та рівнем АТ. Показано також, що навіть при незначному ожирінні (ІМТ на рівні верхньої межі норми між 20-25 кг/м<sup>2</sup>) ризик розвитку коронарного атеросклерозу збільшується в п'ять разів, і паралельно зростає ризик розвитку ЦД 2-го типу [18].

Уявлення про сполучений розвиток чинників ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) та ЦД вперше сформульовано в літературі в 1923 р. і ґрунтувалося на частому поєднанні гіперглікемії, гіпертензії та гіперурикемії в певних групах пацієнтів [11]. Згодом до цього комплексу додані ожиріння та гіперліпідемія [6]. У 1988 р. Gerald Reaven систематизував концепцію комплексності чинників ризику ІХС у вигляді «синдрому X» або

«синдрому інсулінорезистентності (ІР)» [14]. Відповідно до точки зору G.Reaven, основою синдрому ІР є зниження чутливості до інсуліну в поєднанні з супутніми гіперінсулінемією та атерогенною дисліпідемією [15, 16]. Показано, що між найважливішими компонентами синдрому ІР існує чіткий взаємозв'язок, і чим більший ступінь зниження чутливості до інсуліну, тим вище вміст інсуліну і ризик розвитку інших порушень, пов'язаних з гіперінсулінемією [10]. Навпаки, чим більше вираженість і спектр порушень, як метаболічних, так і функціональних, тим вище ризик наявності ІР [17].

У розвиток цієї концепції інші дослідники запропонували більш розширене трактування природи синдрому з включенням у число його компонентів також ожиріння, ЦД 2-го типу, дисліпідемії, гіпертензії та ряду чинників, вторинних по відношенню до ожиріння, перш за все – вісцерального [8]. Показано, що для осіб із синдромом ІР характерний розвиток особливої патогенетичної форми ІХС, відмінностями якої є гострий початок захворювання, швидке прогресування та розвиток кінцевих точок, незважаючи на помірне стенозування коронарних артерій. Відмінними особливостями цієї форми ІХС є також відсутність значної гіперхолестеринемії (ГХЕ), наявність гіпертригліцеридемії (ГТЕ) та виражені порушення метаболізму вуглеводів, часте поєднання з ожирінням та гіпертензією, тобто є ознаками, сукупність яких лягла в основу концепції МС.

Об'єднання чинників ризику ІХС в єдиний синдром є нагальним для оцінки інтегральної величини ризику, оскільки до його компонентів віднесені практично всі порушення, які беруть участь у патогенезі ІХС або є її чинниками ризику. Проте залишається дискусійним, чи є ці компоненти патогенетично взаємопов'язаними,

чи їх об'єднує тільки висока поширеність та значимість як механізмів атерогенезу, патогенезу ІХС та ЦД. До теперішнього часу не припиняється дискусія відносно того, чи не є МС штучним поняттям, що об'єднує незалежні чинники атерогенезу за принципом випадкового збігу, чи МС має єдину патогенетичну основу [5]. В усякому разі, до теперішнього часу не існує специфічного підходу до лікування осіб із МС та фармакотерапії, яка була б специфічною по відношенню до нього [9].

Якщо враховувати, що в основі розвитку МС лежить ІР, то принцип лікування осіб із МС повинен бути орієнтованим, перш за все, на усунення причин, які зумовлюють розвиток ІР. Цей принцип терапії ще не має широкого поширення, проте в окремих дослідженнях його зумовленість та ефективність вже отримала незаперечне підтвердження.

Оскільки патогенетичною основою ІР є, за даними більшості дослідників, запалення та внутрішньоклітинне порушення обміну ліпідів, то вплив саме на ці чинники розглядається як принциповий підхід до терапії осіб із порушеною чутливістю до інсуліну [7, 19]. Фундаментальними дослідженнями встановлено, що регуляція цих процесів знаходиться під регуляторним контролем так званих «рецепторів активатора проліферації пероксисом – PPARs», які через відповідні чинники транскрипції визначають інтенсивність експресії генів, відповідальних як за запалення, так і за активність ферментів, що беруть участь у метаболізмі ліпідів [20, 21, 22].

Дія PPARs здійснюється через ретиноїдні рецептори X (RXR), а транскрипційний контроль – за рахунок утворення гетеродимеру PPAR/RXR. До числа лігандів PPARs відноситься велика кількість природних та синтетичних утворень; до природних відносяться ендогенні продукти метаболізму жирних кислот, до синтетичних – ліпідознижувальні препарати, фібрати та тiazолідинедіони [12].

**Мета дослідження.** Визначити, в якій мірі застосування піоглітазону здатне в умовах моделювання синдрому ІР зменшувати вираженість або запобігати розвитку всіх його основних компонентів: зниження чутливості до інсуліну, проатерогенну дисліпідемію, порушення обміну глюкози, активацію системного запалення та оксидантного стресу.

**Матеріал і методи.** Дослідження проводили на 30 кролях породи шиншила масою 2,5-3,0 кг, яких утримували на стандартній дієті віварію і яким застосовували синтетичний глюкокортикоїд дексаметазон із розрахунку 15 мкг/кг. Кролі були розподілені на дві підгрупи: 1-а підгрупа (15 кролів) отримувала дексаметазон протягом 16 тижнів. Через вісім тижнів одночасно із застосуванням дексаметазону кролям призначали піоглітазон (Піоглар, фірми Ranbaxy, Індія) по 0,55 мг на 1 кг маси *per os* щоденно протягом восьми тижнів.

Кролям 2-ї підгрупи (15 кролів) одночасно із застосуванням дексаметазону призначали піоглі-

тазон (Піоглар, фірми Ranbaxy, Індія) по 0,55 мг на 1 кг маси *per os* щоденно протягом восьми тижнів.

Збір крові здійснювали у вихідному стані та через кожні два тижні протягом 16 тижнів дослідження ранком натще. У крові досліджували вміст ліпідів (ХС, ТГ та вільних жирних кислот), спектр ЛП крові. Наявність і вираженість системного запалення оцінювали за вмістом у крові С-реактивного протеїну (СРП) та активністю моноцитів (МЦ) крові, про яку судили за внутрішньоклітинним вмістом малонового альдегіду (МА). Як показники активності оксидантного стресу визначали вміст у плазмі МА та активність каталази [1]. Чутливість до інсуліну оцінювали за допомогою підшкірного інсулінового тесту за змінами концентрації в крові глюкози та ТГ через 60 хв після уведення інсуліну, а також за рівнем у крові глюкози та глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>). Біохімічні дослідження вмісту ліпідів, глюкози крові, СРП проведені з використанням реагентів фірми “BioSystems” на полуавтоматичному біохімічному аналізаторі “BioSystems BTS-330.Вміст HbA<sub>1c</sub>” визначали із застосуванням стандартних наборів фірми “PLIVA – Lachema a. s.” (Чехія) на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 443 нм. Атерогенність плазми, яка залежала від вмісту модифікованих ЛПНЩ та ЛПДНЩ, тестували за допомогою культури мишачих макрофагів (ММ) [3].

Активність ангіотензинперетворюючого ферменту в плазмі крові визначали експресметодом із використанням як субстрату фурилакритоїл-фенілаланіл-гліцил-гліцин (ФАПГГ) (“Sigma”, США), трис(оксиметил)-амінометан, хлорид натрію, етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА) (“Мерк”, Німеччина). Визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у плазмі крові проводили з використанням різних концентрацій поліетиленгліколю з молекулярною масою 6000 дальтон за модифікованим холодовим методом [2]. Проводили визначення вмісту ХС та ТГ у ЦІК [4].

Досліди проводили з дотриманням вимог Страсбурзької Конвенції щодо використання хребетних тварин в експерименті. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою критерію t-Стьюдента (пакет статистичної обробки Microsoft Excel).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Застосування дексаметазону супроводжувалося розвитком всього комплексу системних порушень, які розглядаються як прояви „синдрому ІР”. Застосування дексаметазону в кролів супроводжувалося зменшенням реакції на підшкірне уведення інсуліну за рівнем глюкози крові. Якщо у вихідному стані ця реакція через 60 хв після уведення інсуліну становила 50 %, то через вісім тижнів вона становила 9 %, що свідчило про зниження системної чутливості до інсуліну на 82 % (P<0,001). Чутливість гепатоцитів до інсуліну, яку оцінювали за змінами рівня ТГ у крові через



Таблиця 1

**Зміни досліджуваних показників у кролів з експериментальною моделлю синдрому інсулінорезистентності, відтвореної за допомогою дексаметазону, на тлі застосування піоглітазону в режимі лікування**

Показники М±м, р	Вихідне значення	Через 2 тижні	Через 4 тижні	Через 6 тижнів	Через 8 тижнів
ХС загальний (ммоль/л)	2,59±0,20	2,27±0,16 >0,05	1,97±0,13 <0,05	1,63±0,12 <0,001	1,41±0,11 <0,001
ТГ (ммоль/л)	1,20±0,10	0,98±0,06 >0,05	0,87±0,04 <0,01	0,74±0,04 <0,001	0,69±0,03 <0,001
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	0,51±0,04	0,52±0,03 >0,05	0,71±0,04 <0,01	0,81±0,04 <0,001	0,88±0,05 <0,001
ХС ЛПДНЩ (мволь/л)	0,55±0,04	0,45±0,02 <0,05	0,40±0,02 <0,01	0,34±0,01 <0,001	0,31±0,01 <0,001
ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	1,53±0,1	1,30±0,07 >0,05	0,86±0,05 <0,001	0,48±0,02 <0,001	0,22±0,01 <0,001
ТГ/ХС ЛПВЩ (ум.од.)	2,36±0,17	1,89±0,14 <0,05	1,23±0,08 <0,001	0,91±0,05 <0,001	0,78±0,04 <0,001
Інд. атероген. (ум.од.)	4,08±0,33	3,37±0,21 >0,05	1,78±0,11 <0,001	1,01±0,07 <0,001	0,60±0,03 <0,001
Акт. АПФ (мккат/л)	55,65±3,22	35,8±2,15 <0,001	36,71±2,11 <0,001	22,40±1,55 <0,001	20,76±1,23 <0,001
ВЖК (ммоль/л)	0,46±0,04	0,39±0,03 >0,05	0,29±0,01 <0,01	0,27±0,01 <0,01	0,27±0,01 <0,01
СРП (мг/л)	10,66±0,95	9,60±0,76 >0,05	8,22±0,61 <0,05	6,55±0,32 <0,001	3,42±0,12 <0,001
МА МЦ (мкмоль/мг білка)	3,57±0,33	3,13±0,21 >0,05	2,62±0,18 <0,01	1,89±0,11 <0,001	1,88±0,10 <0,001
МА плазми (мкволь/л)	1,44±0,1	1,05±0,07 <0,01	1,06±0,08 <0,01	0,96±0,05 <0,001	0,88±0,03 <0,001
ЦІК (ум.од.)	884±44	679,3±31,4 <0,01	484,0±28,1 <0,001	364,5±25,9 <0,001	276,1±18,3 <0,001
ХС ЦІК (мг/дл)	33,68±2,75	28,45±2,01 >0,05	22,18±1,16 <0,01	17,4±1,05 <0,001	12,8±0,71 <0,001
ТГ ЦІК (мг/дл)	32,74±3,01	22,14±2,02 <0,01	20,09±1,86 <0,01	15,37±1,12 <0,001	10,45±0,87 <0,001
Акт. каталази (мккат/л)	6,15±0,23	7,13±0,55 >0,05	7,75±0,63 <0,05	7,95±0,67 <0,05	7,9±0,65 <0,05
Глюкоза (ммоль/л)	7,0±0,59	6,89±0,40 >0,05	6,45±0,31 >0,05	6,13±0,27 >0,05	6,03±0,20 >0,05
НbA1c (мкмоль фруктози/г Нb)	4,16±0,31	3,99±0,22 >0,05	2,48±0,18 <0,001	2,4±0,15 <0,001	2,13±0,11 <0,001
ХС ММ (мкг/мг білка)	148,51±7,63	132,7±6,31 >0,05	120,4±6,01 <0,05	92,4±4,08 <0,001	88,5±3,7 <0,001
ТГ ММ (мкг/мг білка)	113,9±7,78	98,4±5,71 >0,05	88,2±4,11 <0,05	69,8±3,24 <0,001	61,3±3,12 <0,001

60 хв після його уведення, починаючи з 2-го тижня, була практично відсутня. Рівень глюкози в крові вірогідно не змінювався (від 6,31±0,30 до 7,00±0,59 ммоль/л), тоді як вміст у крові глікозилюваного гемоглобіну зріс на 201 % (від 1,38±0,08 до 4,16±0,31 мкмоль фруктози/г Нb, P<0,001).

Це супроводжувалося розвитком атерогенної дисліпідемії у вигляді збільшення вмісту в крові ТГ на 67 % відносно вихідного значення (до 1,20±0,10

ммоль/л, P<0,01), вміст загального ХС – на 118 % (до 2,59±0,23 ммоль/л, P<0,001), вміст вільних жирних кислот – на 171 % (до 0,46 ммоль/л±0,04 ммоль/л, P<0,001). Показник співвідношення ТГ/ХС ЛП високої щільності (ЛПВЩ) у цей час був підвищений на 174 %, що розглядається як один із вірогідних ознак наявності ІР. Порушення обміну ліпідів поєднувались із розвитком системного запалення, і вміст СРП у крові зріс у 10 разів наприкінці 8-го тижня відтворення моделі (до

10,66±0,95 мг/л,  $P<0,001$ ), концентрація МА в циркулюючих моноцитах, як показник ступеня їх активації, збільшилася на 301 % ( $P<0,001$ ). Розвиток системної запальної реакції в умовах експериментальної моделі ІР супроводжувався активацією вільнорадикальних процесів. Вміст у плазмі МА прогресивно зростав, перевищуючи вихідний на 251 % через вісім тижнів проведення експерименту (до 1,44±0,1 мкмоль/л,  $P<0,001$ ), у той час як активність каталази крові знизилася на 31 % (до 6,15±0,23 мккат/л,  $P<0,001$ ). Чинником, що поєднував розвиток ІР, метаболічних порушень та системного запалення, було зростання активності ангіотензинперетворювального ферменту на 211 % (до 55,65±3,22 мккат/л,  $P<0,001$ ).

Крім кількісних змін спектра ЛП крові, відмічені також якісні їх порушення у вигляді модифікації. Це проявлялося прогресуючим зростанням вмісту у крові проатерогенних модифікованих ХС ЛПНЩ та ЛП дуже низької щільності (ЛПДНЩ), про що судили за змінами вмісту відповідно ХС та ТГ у ММ. Так, вміст ХС у ММ через вісім тижнів становив 148,51±7,63 мкг/мг білка, що перевищувало вихідне значення більше ніж у 3,5 рази ( $P<0,001$ ). Ще більш інтенсивно зріс вміст ТГ у ММ: максимально – у шість разів – через вісім тижнів застосування дексаметазону (до 113,9±7,78 мкг/мг білка,  $P<0,001$ ). Це вказувало на переважну в даних умовах модифікацію ЛПДНЩ порівнянно з ЛПНЩ.

Модифіковані ЛП набували антигенних властивостей і викликали розвиток аутоімунної реакції, у результаті чого збільшувався вміст ЦІК у плазмі крові, як у цілому, так і окремих фракцій. Інтенсивність імунного запалення зростала в ході експерименту, і приріст кількості ЦІК у крові становив відповідно 133 % та 317 % через шість та вісім тижнів ( $P<0,001$ ). Поряд з цим значно зростав вміст ХС та ТГ у ЦІК, що свідчило про включення до їх складу модифікованих ЛПНЩ та ЛПДНЩ та про їх значимість як аутоантигенів. Так, вміст ХС у ЦІК був збільшений у піддослідних тварин через вісім тижнів застосування дексаметазону на 304 %, вміст ТГ у ЦІК – більше як у 4 рази ( $P<0,001$ ), що свідчило про значно більшу інтенсивність також імуногенної модифікації ЛПДНЩ.

Застосування піоглітазону в лікувальному режимі в досліджених кролів з експериментальною моделлю ІР сприяло нормалізації чутливості тканин до інсуліну, незважаючи на те, що кролі продовжували отримувати дексаметазон. Протягом восьми тижнів системна чутливість до інсуліну, яка була знижена у 5,5 рази, досягла майже нормального значення, чутливість гепатоцитів до інсуліну відновилася практично до 50 % нормальної, вміст НbA1c у крові знизився вдвічі ( $P<0,001$ ). На 42 % (до 0,27±0,01 ммоль/л) знизився рівень вільних жирних кислот (ВЖК), що свідчило про виразне зростання чутливості адипоцитів до інсуліну ( $P<0,001$ ) (табл. 1).

Суттєво нормалізувався стан метаболізму ЛП крові, зменшилася вираженість діабетичної

дисліпідемії, майже вдвічі знизився рівень загального ХС (до 1,41±0,11 ммоль/л) та ТГ (до 0,69±0,03 ммоль/л), на 73 % збільшився вміст ХС ЛПВЩ, на 85 % зменшився ІА, на 67 % – відношення ТГ/ХС ЛПВЩ ( $P<0,001$ ).

Застосування піоглітазону супроводжувалося також виразним пригніченням системного запалення та оксидативного стресу, про що свідчило зменшення вмісту СРП у плазмі на 68 %, активності моноцитів на 47 % ( $P<0,001$ ). Концентрація в плазмі кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) знизилася на 40 %, активність каталази зросла на 29 %. Ці позитивні зміни значною мірою визначалися зниженням активності ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) на 67 % ( $P<0,001$ ).

Спостерігався також виражений пригнічувальний вплив піоглітазону на проатерогенну та імуногенну модифікацію ЛП крові зі зменшенням показника концентрації модифікованих ЛПНЩ на 40 %, ЛПДНЩ – на 46 %. Вміст ЦІК у крові зменшився на 69 %, значення показника імуногенності ЛПНЩ зменшилось на 62 %, ЛПДНЩ – на 68 % ( $P<0,001$ ).

При застосуванні піоглітазону в профілактичному режимі системна чутливість до інсуліну знизилася значно більш помірно, і наприкінці 8-го тижня залишилася на рівні, який дорівнював 58 % нормального, тоді як у контролі вона знизилася до 18 %. Чутливість гепатоцитів до інсуліну зберігалася на рівні 60 %, тоді як у контролі вона повністю зникла, починаючи з 2-го тижня. Вміст ВЖК у крові, як показник чутливості адипоцитів до інсуліну, підвищився наприкінці 8-го тижня на 107 %, у контролі – на 171 %. У результаті випередження розвитку вираженої ІР рівень НbA1c у крові підвищився значно менше, ніж у контролі (відповідно на 85 та 201 %), тоді як рівень глюкози практично не змінився (табл. 2).

Суттєво менш виражені порушення обміну ЛП крові й ознаки діабетичної дисліпідемії. Так, приріст вмісту загального ХС та ТГ наприкінці 8-го тижня практично вдвічі менший, ніж у контролі, значно менше зниження вмісту ХС ЛПВЩ (на 19 та 39 % відповідно), менш суттєво зросло значення відношення ТГ/ХС ЛПВЩ (97 проти 174 %) та ІА (190 та 871 %).

Застосування піоглітазону в цих умовах виразно запобігало підвищенню запального та оксидативного статусу. Вміст СРП збільшився тільки на 177 %, тоді як у контролі – на 945 %, активність циркулюючих моноцитів зросла відповідно на 107 % та 301 %, концентрація МА в плазмі як показник активності ПОЛ збільшена відповідно на 70 % та 251 %, активність каталази знижена на 20 % та 31 %. Зменшення вираженості цих зрушень і значною мірою залежала від здатності піоглітазону запобігати активації ренін-ангіотензинової системи (РАС), і активність АПФ підвищена в кінці 8-го тижня на 102 %, тоді як у контролі – на 211 %. Паралельно виражено зменшувалася проатерогенна та імуногенна мо-

Таблиця 2

**Зміни досліджуваних показників у кролів з експериментальною моделлю синдрому інсулінорезистентності, відтвореної за допомогою дексаметазону, на тлі застосування піоглітазону в профілактичному режимі**

Показники M±m, p	Вихідне значення	Через 2 тижні	Через 4 тижні	Через 6 тижнів	Через 8 тижнів
ХС загальний (ммоль/л)	1,08±0,05	1,32±0,06 <0,01	1,65±0,06 <0,001	1,73±0,07 <0,001	1,76±0,08 <0,001
ТГ (ммоль/л)	0,81±0,07	0,84±0,07 >0,05	0,89±0,07 >0,05	0,91±0,08 >0,05	1,1±0,08 <0,05
ХС ЛПВІЦ (ммоль/л)	0,80±0,05	0,78±0,04 >0,05	0,73±0,03 >0,05	0,70±0,03 >0,05	0,65±0,03 >0,05
ХС ЛПДНЦ (ммоль/л)	0,37±0,02	0,38±0,02 >0,05	0,40±0,03 >0,05	0,41±0,03 >0,05	0,50±0,03 <0,01
ХС ЛПНЦ (ммоль/л)	0,1±0,01	0,16±0,01 <0,001	0,52±0,03 <0,001	0,62±0,04 <0,001	0,61±0,04 <0,001
ТГ/ХС ЛПВІЦ (ум.од.)	0,86±0,04	1,08±0,06 <0,01	1,22±0,06 <0,001	1,3±0,06 <0,001	1,69±0,07 <0,001
Інд. атероген. (ум.од.)	0,59±0,02	0,69±0,03 >0,05	1,26±0,04 <0,001	1,47±0,05 <0,001	1,71±0,06 <0,001
Акт. АПФ (мккат/л)	16,03±0,78	20,1±1,22 <0,05	23,4±1,25 <0,001	28,7±1,32 <0,001	32,3±1,56 <0,001
ВЖК (ммоль/л)	0,15±0,01	0,22±0,02 <0,01	0,28±0,02 <0,001	0,31±0,03 <0,001	0,31±0,03 <0,001
СРП (мг/л)	1,32±0,05	1,89±0,06 <0,001	2,21±0,07 <0,001	2,89±0,07 <0,001	3,65±0,08 <0,001
ЦІК (ум.од.)	202,1±10,8	210,5±14,4 >0,05	264,9±17,6 <0,01	319,9±20,1 <0,001	428,4±24,2 <0,001
ХС ЦІК (мг/дл)	8,59±0,47	12,6±0,87 <0,01	17,3±0,92 <0,001	20,9±1,43 <0,001	22,3±1,56 <0,001
ТГ ЦІК (мг/дл)	7,68±0,4	11,3±0,52 <0,001	13,5±0,71 <0,001	19,7±1,02 <0,001	21,4±1,22 <0,001
МА МЦ (мкмоль/мг білка)	0,91±0,05	0,98±0,07 >0,05	1,23±0,08 <0,01	1,61±0,09 <0,001	1,88±0,10 <0,001
МА плазми (мкмоль/л)	0,46±0,02	0,51±0,03 >0,05	0,62±0,03 <0,001	0,69±0,03 <0,001	0,78±0,04 <0,001
Акт. каталази (мккат/л)	8,78±0,48	8,12±0,41 >0,05	7,79±0,34 >0,05	7,23±0,32 <0,05	7,05±0,30 <0,01
НbA1c (мкмоль фруктози/г Нb)	1,69±0,08	2,01±0,09 <0,05	2,57±0,11 <0,01	2,89±0,13 <0,001	3,13±0,19 <0,001
ХС МЦ (мкг/мг білка)	48,1±1,23	54,3±1,27 <0,01	65,5±1,56 <0,001	75,4±2,31 <0,001	89,3±3,21 <0,001
ХС ММ (мкг/мг білка)	42,7±1,22	61,2±1,76 <0,001	78,9±2,14 <0,001	82,4±2,56 <0,001	91,2±3,44 <0,001
ТГ ММ (мкг/мг білка)	17,6±1,06	28,6±1,78 <0,001	35,6±2,11 <0,001	51,3±2,42 <0,001	60,4±3,76 <0,001

дифікація ЛП крові, і приріст показника вмісту в ній модифікованих ЛПНЦ на 70 % менший, ніж у контролі, ЛПДНЦ – менший на 44 %. Приріст вмісту ЦІК становив тільки 112 % порівняно зі 314 % у контролі, вміст у них ХС та ТГ зріс на 47 % та 53 % менше, ніж у контрольній серії.

### Висновки

1. Встановлено вірогідне виникнення всіх компонентів синдрому ІР: зниженої чутливості до інсуліну, проатерогенної дисліпідемії, порушеного обміну вуглеводів, системного запалення та оксидативного стресу в умовах застосування

дексаметазону, який здатний викликати пригнічення  $\beta$ -окиснення ліпідів та накопичення токсичних проміжних продуктів їх метаболізму.

2. Застосування на експериментальній моделі синдрому інсулінорезистентності піоглітазону – препарату з вираженими інсулінсинтезуючими властивостями, підтвердило, що всі компоненти синдрому мають єдину патогенетичну основу, якою є зниження чутливості до інсуліну. Тому ІР повинна розглядатися як головна мішень для проведення лікувальних втручань, спрямованих на запобігання та усунення найважливіших компонентів синдрому.

3. Усунення або зменшення вираженості інсулінорезистентності із застосуванням піоглітазону здатне нормалізувати не тільки метаболічний статус, але й зменшити вираженість системного запалення, ПОЛ, проатерогенної та імуногенної модифікації ліпопротеїнів крові.

4. Незважаючи на виражену нормалізуючу дію, застосування піоглітазону, особливо з метою вторинної профілактики синдрому інсулінорезистентності, не супроводжується повною корекцією компонентів синдрому, у результаті чого зберігається їх значна проатерогенна спрямованість.

5. Навіть ефективне патогенетичне лікування синдрому ІР не здатне повністю усунути вплив етіологічного чинника, і для досягнення повного ефекту лікування необхідно поєднувати патогенетичний підхід з етіологічним. До нього відносяться, перш за все, нормалізація дієти зі зменшенням калорійності їжі та вмісту в ній ліпідів, особливо насичених, а також оптимізація маси тіла та підвищення фізичної активності.

**Перспективи подальших досліджень.** Метою подальших досліджень буде підтвердження положення про патогенетичну єдність компонентів синдрому ІР шляхом визначення можливості її відтворення як при первинному порушенні обміну ліпідів, так і при первинному розвитку системного запалення.

### Література

1. Корольок М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Корольок, Л.Г. Иванова, В.Е. Майорова // Леч. дело. – 1988. – № 15. – С. 47-49.
2. Насонов Е.Л. Методические аспекты определения циркулирующих иммунных комплексов с использованием полиэтиленгликоля / Е.Л. Насонов // Терапевт. арх. – 1987. – № 4. – С. 38-45.
3. Тертов В.В. Перитониальные макрофаги как модель для изучения атерогенного потенциала плазмы крови / В.В. Тертов, О.С. Каленич, А.Н. Орехов // Терапевт. арх. – 1990. – № 10. – С. 30-31.
4. Взаимосвязь между уровнем холестеринасодержащих циркулирующих иммунных комплексов и чувствительностью липопротеидов к перекисному окислению у больных ишемической болезнью сердца / С.А. Уразгильдеева,

Л.В. Шатилина, А.Д. Денисенко [и др.] // Кардиология. – 1997. – № 10. – С. 17-20.

5. ADA/AHA Scientific Statement. Preventing cardiovascular disease and diabetes: A call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association / R.H. Eckel, R. Kahn, R.M. Robertson, R.A. Rizza // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2943-2946.
6. Alberti K.G. The metabolic syndrome: time to reflect / K.G. Alberti, P. Zimmet // Curr. Diabetes Rep. – 2006. – Vol. 6. – P. 259-261.
7. Associazione di hiperlipidemia, diabete mellito e obesita di medio grado / P. Avogaro, G. Crepaldi, G. Enzi, A. Tiengo // Acto Diabetol.Lat. – 1967. – Vol. 4. – P. 36-41.
8. Berger J.P. PPARs: therapeutic targets for metabolic disease / J.P. Berger, T.E. Akiyama, P.T. Meinke // Trends Pharmacol. Sci. – 2005. – Vol. 26. – P. 244-251.
9. Flordellis C.S. New therapeutic options for the metabolic syndrome / C.S. Flordellis, I. Ilias, A.G. Papavassiliou // Trends Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 16. – P. 254-260.
10. Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study / S. Kathiresan, J.D. Otvos, L.M. Sullivan [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 20-29.
11. J.B. Meigs Risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease: a pivotal role for metabolic factors P.W.F. Wilson // Europ. Heart J. – 2008. – Vol. 10, (suppl.B). – P. B11-B15.
12. Kylin E. Studien hypertonie-hyperglykamie-hyperurikamie syndrome. Zentralblatt fur innere / E. Kylin // Medizin. – 1923. – Vol. 44. – P. 105-127.
13. Michalik L. Involvement of PPAR nuclear receptors in tissue injury and wound repair / L. Michalik, W. Wahli // J.Clin. Investig. – 2006. – Vol. 116. – P. 598-606.
14. PPARgamma and PPARdelta negatively regulate specific subsets of LPS and IFN-gamma target genes in macrophages / J.S. Welch, M. Ricote, T.E. Akiyama [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100. – P. 6712-6717.
15. Reaven G.M. Banting Lecture: Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595-1607.
16. Reaven G.M. Compensatory hyperinsulinemia and the development of an atherogenic lipoprotein profile: The price paid to maintain glucose homeostasis in insulin-resistant individuals / G.M. Reaven // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2005. – Vol. 34. – P. 49-62.
17. Reaven G.M. The insulin resistance syndrome / G.M. Reaven // Curr. Atheroscler. Rep. – 2003. – Vol. 5. – P. 364-371.
18. Reaven G.M. All obese individuals are not created equal: insulin resistance is the major determinant of cardiovascular disease in overweight obese individuals / G.M. Reaven // Diabetes Vasc. Dis. Res. – 2005. – Vol. 2. – P. 105-112.

19. Staels B. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists / B. Staels, J.C. Fruchart // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 2460-2470.
20. The metabolic syndrome as an endocrine disease: is there an effective pharmacotherapeutic strategy optimally C. Schindler // *Therap. Advan. Cardiovasc. Dis.* – 2007. – Vol. 1. – P. 7-19.
21. Tsuchida A. Peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR) $\alpha$  activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue. Comparison of activation of PPAR  $\alpha$ ,  $\gamma$  and their combination / A. Tsuchida, T. Yamauchi, S. Takekawa // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 3358-3370.

### ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И СОПУТСТВУЮЩИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С ПОМОЩЬЮ АГОНИСТА PPA-Г РЕЦЕПТОРОВ

*Л.Л. Вавилова*

**Резюме.** Исследования проведены на экспериментальной модели синдрома ИР, воспроизведенной на кролях путем п/к введения дексаметазона из расчета 15 мкг/кг. Пиоглитазон использовали в лечебном и профилактическом режимах. Введение дексаметазона на протяжении 8 недель сопровождалось развитием основных компонентов синдрома ИР. Выражено угнеталась чувствительность к инсулину, существенно увеличивалось содержание гликозилированного гемоглобина. Параллельно развивалась дислипидемия на фоне активации системного воспаления, оксидантного стресса и модификации липопротеинов (ЛП) со значительным увеличением содержания в крови их атерогенных форм. Применение пиоглитазона сопровождалось устранением или уменьшением выраженности ИР с нормализацией не только метаболического статуса, но и уменьшением выраженности системного воспаления, ПОЛ, проатерогенной и иммуногенной модификации ЛП крови. Эти данные позволяют рассматривать пиоглитазон не только как антидиабетическое средство, но и как перспективный препарат в лечении метаболического синдрома и профилактике атеросклероза.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, инсулинорезистентность, диабетическая дислипидемия, системное воспаление, модифицированные липопротеины.

### CHANCES OF CORRECTING INSULIN RESISTENCE AND CONCOMITANT METABOLIC DISORDERS UNDER EXPERIMENTAL CONDITIONS BY MEANS OF THE AGONIST OF PPA- $\gamma$ RECEPTORS

*L.L. Vavilova*

**Abstract.** The trials were performed on an experimental model of the IP syndrome which was reproduced on rabbits by means of a subcutaneous introduction of dexametazon at a rate of 15 mg/kg. Pioglytazon was used in the therapeutic and preventive regimens. The use of Dexametazon during 8 weeks was accompanied with the development of the basic components of the IP syndrome. Insulin susceptibility was sharply inhibited, the blood content of glycosylated hemoglobin considerably increased. Dyslipidenmia developed simultaneously with a underlying activation of a systemic inflammation, oxidant stress and a modification of liroproteins (LPs) with a considerable increase of the blood content of their atherogenic forms. The use of Pioglytazon was accompanied with an elimination or a decrease of the marked character of IP with a normalization of not only the metabolic status, but with a decrease of the marked character of the systemic inflammation, lipid peroxide activation, proatherogenic and immunogenic modification of the blood LPs. These findings enable to regard Pioglytazon not only as an antidiabetic agent, but as a perspective preparation in the treatment of metabolic syndrome and preventing atherosclerosis.

**Key words:** metabolic syndrome, diabetic dyslipidemia, systemic inflammation, modified lipoproteins.

NSC 'The Institute of Cardiology named after M.D.Strazhesko of Ukraine's NAMS (Kyiv)

Рецензент – проф. В.К. Ташук

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 7-13

Надійшла до редакції 19.01.2012 року

УДК 617.717.4-001.5-089.84

*В.Л. Васюк, О.А. Брагар, П.Є. Ковальчук*

## ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕЛОМІВ ПЛЕЧОВОЇ КІСТКИ З ВИКОРИСТАННЯМ ТЕХНОЛОГІЙ ІНТРАМЕДУЛЯРНОГО ОСТЕОСИНТЕЗУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Внаслідок динамічного клінічного спостереження 100 пацієнтів із переломами плечової кістки оцінено віддалені результати хірургічного лікування вказаного ушкодження з використанням традиційних та новітніх технологій інтрамедулярного остеосинтезу з використанням бальної шкали. Продемонстровано залежність окремих показників між собою та найбільш активних післяопераційних показників – рівень активності, зовнішню та внутрішню ротацію, здатність паціє-

нта підіймати руку вбік, а також вираженість сили. Встановлено, що бальна оцінка результатів хірургічного лікування переломів плечової кістки була вірогідно вищою за більшістю показників у пацієнтів із використанням малоінвазивних технологій інтрамедулярного остеосинтезу порівняно з традиційними технологіями.

**Ключові слова:** перелом, плечова кістка, остеосинтез, віддалені результати.

**Вступ.** Однією з передових технологій остеосинтезу вважається інтрамедулярний метод, який особливо часто застосовується для лікування діафізарних переломів плечової кістки та їх наслідків [1, 4]. Проте проведені рядом авторів [3, 8] дослідження показали, що інтрамедулярний неблокуючий остеосинтез не завжди забезпечує повну стабільність кісткових уламків і супроводжується формуванням досить великої періостальної мозолі, а сам процес консолідації є досить тривалим. Остеосинтез, забезпечуючи стабілізацію кісткових уламків, зумовлює додаткове пошкодження остеогенних елементів і порушення місцевих циркуляторних умов. Наразі суттєвою тенденцією є надання переваги малоінвазивним технологіям остеосинтезу. Так, найважливішим механічним чинником для зрощення переломів є стабільність малоінвазивного інтрамедулярного остеосинтезу, що суттєво впливає на репаративну регенерацію кісткових уламків [2, 5, 7, 11]. Також вагомими аргументами на користь блокуючого інтрамедулярного остеосинтезу є можливість раннього навантаження оперованої кінцівки при мінімальному ризику інфекційних ускладнень та незрощення уламків, мінімальні терміни зрощення переломів та відновлення функції [6, 9, 10]. Водночас переваги малоінвазивного інтрамедулярного остеосинтезу при переломах плечової кістки, на основі вивчення віддалених результатів хірургічного лікування даної патології, залишаються маловивченими.

**Мета дослідження.** Оцінити віддалені результати хірургічного лікування переломів плечової кістки з використанням традиційних та новітніх технологій інтрамедулярного остеосинтезу.

**Матеріал і методи.** З дотриманням вимог біоетики на базі відділення гострої травми ОКМУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» (м. Чернівці) проведено динамічне клінічне спостереження за 100 пацієнтами з переломами плечової кістки та їх наслідками із застосуванням інтрамедулярного остеосинтезу. За видом технології оперативного лікування сформовано дві

клінічні групи спостереження. До першої (I) клінічної групи увійшли 62 хворих, яким виконано інтрамедулярний неблокований остеосинтез (з використанням фіксаторів Богданова, Руша, Кюнчера, Ендера), до другої (II) клінічної групи увійшли 38 пацієнтів, яким застосували інтрамедулярний блокований остеосинтез (із застосуванням БМПФ, «Beznoska», «ChM»). За основними клінічними характеристиками групи були зіставлюваними. Так, середній вік пацієнтів I клінічної групи дорівнював  $48,5 \pm 3,1$  року, представників групи порівняння –  $47,7 \pm 2,5$  року ( $p > 0,05$ ). Частка чоловіків в основній групі становила 16,2 %, у II клінічній групі – 9,1 % ( $p_{\phi} > 0,05$ ).

Відповідно до класифікації Асоціації ортопедів (АО), за тяжкістю пошкоджень переважали переломи типів A3, B1, B3, вірогідних відмінностей між представниками клінічних груп за тяжкістю пошкодження не виявилось.

Для оцінки наслідків проведених оперативних втручань використовували шкалу Constant-Murley Shoulder score, яка включала наступні показники: біль, рівень активності прооперованої кінцівки, положення кінцівки, вираженість сили, згинання кінцівки вперед, здатність підіймати кінцівку вбік, зовнішня та внутрішня ротація, сума вищенаведених показників (у балах) та кількість ліжок-днів після проведеного оперативного втручання. За наведеною шкалою, з покращанням ефективності хірургічного лікування зростала сума бальної оцінки.

Статистичний аналіз проведений з використанням основних параметричних методів (визначення середнього значення та стандартної похибки по групах показників ( $\bar{x} \pm S_x$ ), t-критерію Стьюдента з подальшим дослідженням ступеня вірогідності різниць між групами (p) та кореляційного аналізу. З даною метою використано програмне забезпечення Microsoft Office 2003 – Excel 2003 та програму для статистичного аналізу даних BioStat 2008 (v. 5.5.0.0) [12].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Отримані результати свідчать про наявність віро-

гідних відмінностей між клінічними групами за більшістю показників, зокрема, за рівнем активності, положенням руки, вираженістю сили, здатністю підіймати руку вбік та згинати її вперед, а також зовнішньою та внутрішньою ротацією (табл. 1).

Показники кількості ліжко-днів та вираженість болю в балах у I та II групах практично не відрізнялися. З даним фактом, імовірно, пов'язана й відсутність вірогідної різниці сумарної кількості балів у пацієнтів клінічних груп. Тобто, у пацієнтів II клінічної групи більшість показників якості життя пацієнта в післяопераційному періоді були суттєво кращими та більш вираженими порівняно з аналогічними в пацієнтів I групи. Останнє може свідчити про переваги використання технології блокованого інтрамедулярного остеосинтезу при діафізарних переломах плечової кістки з якісно кращими показниками як рухливості прооперованої кінцівки, так і самопочуття пацієнта в цілому.

Для подальшої оцінки впливу окремих показників на суму балів, кількість післяопераційних ліжко-днів, вираженість активності прооперованою кінцівкою, здатність виконувати верхньою кінцівкою активних та пасивних рухів у ліктьовому та плечовому суглобах проведено кореляційний аналіз. Результати проведеного кореляційного аналізу наведено в таблиці 2.

Проведення кореляційного аналізу між окремими показниками та сумою балів показало чітку залежність між такими показниками, як біль, рівень активності, вираженість сили, здатність згинання верхньої кінцівки та підіймання вбік, величиною ротації на сумарний показник. У I досліджуваній групі пацієнтів суттєво на сумарний показник впливав рівень болю в пацієнтів у після-

операційному періоді, рівень активності, положення руки, вираженість сили та здатність згинати руку вперед. У пацієнтів II клінічної групи основний внесок у сумарний показник вкладали такі показники, як рівень активності, зовнішня та внутрішня ротація. Інші показники не корелювали вірогідно з показником суми.

Проведення кореляційного аналізу між окремими показниками та рівнем активності показало вплив таких показників, як біль, положення руки, вираженість сили, ротація, кількість ліжко-днів після операції на рівень активності руки в післяопераційному періоді.

Аналізом кореляційних зв'язків у пацієнтів II групи встановлено залежність між рівнем активності та зовнішньою (0,67,  $p < 0,05$ ) і внутрішньою (0,94,  $p < 0,001$ ) ротацією, а також кількістю ліжко-днів у післяопераційному періоді (0,77,  $p < 0,05$ ). У пацієнтів I групи тільки показник кількості ліжко-днів після операції вірогідно сильно корелював із показником рівня активності.

Наводимо клінічний приклад пацієнта з I клінічної групи (рис. 1-3): Хворий К., 35 років, історія хвороби №2063, госпіталізований до клініки 17.02.2011р. з приводу закритого поперечного скалкового перелому нижньої третини правої плечової кістки зі зміщенням уламків (1A2 за АО) (рис. 1A). Із анамнезу відомо, що хворий упав на праву верхню кінцівку біля власного будинку. Бригадою чергових травматологів проведено закритий інтрамедулярний остеосинтез фіксатором Руша (рис. 2Б, В). У післяопераційному періоді перелом ускладнений невротатією променевого нерва. Рухи в плечовому, ліктьовому та промене-зап'ястковому суглобі відсутні, кисть у вигляді «пташиної лапи» (рис. 2А). Пацієнт оглянутий невропатологом, проведена стимуляційна елект-

Таблиця 1

**Показники оцінювання віддалених результатів хірургічного лікування переломів плечової кістки з використанням традиційних та новітніх технологій інтрамедулярного остеосинтезу, ( $x \pm Sx$ )**

Показник (у балах)	I група	II група
Біль	9,4±0,48	9,99±0,01
Рівень активності	11,0±0,60	14,0±0,80, $p < 0,01$
Положення руки	8,6±0,56	9,99±0,01, $p < 0,05$
Вираженість сили	13,0±2,0	20,2±1,2, $p < 0,01$
Згинання руки вперед	9,2±0,48	9,99±0,01, $p < 0,05$
Здатність підіймати руку вбік	8,1±0,37	9,99±0,01, $p < 0,001$
Зовнішня ротація	8,4±0,66	9,8±0,18, $p < 0,05$
Внутрішня ротація	8,1±0,37	9,4±0,48, $p < 0,05$
Сума	79,7±5,78	91,1±3,14
Кількість ліжко-днів після проведеної операції	12,9±1,85	9,3±1,98

Примітка. p – ступінь вірогідності різниці показників порівняно з I групою

Таблиця 2

**Взаємозв'язки впливу показників оцінювання результатів хірургічного лікування переломів плечової кістки з використанням традиційних та новітніх технологій інтрамедулярного остеосинтезу (г)**

Показник (бали)	I група	II група
	Сума балів	
Біль	0,76, p<0,01	0,53
Рівень активності	0,65, p<0,05	0,77, p<0,05
Положення руки	0,89, p<0,01	-0,08
Вираженість сили	0,91, p<0,001	0,44
Згинання руки вперед	0,80, p<0,01	-0,22
Здатність підіймати руку вбік	0,07	-0,22
Зовнішня ротація	0,59	0,67, p<0,05
Внутрішня ротація	0,20	0,80, p<0,05
Кількість л/днів після операції	-0,24	-0,56

Примітка. p – ступінь вірогідності різниці показників

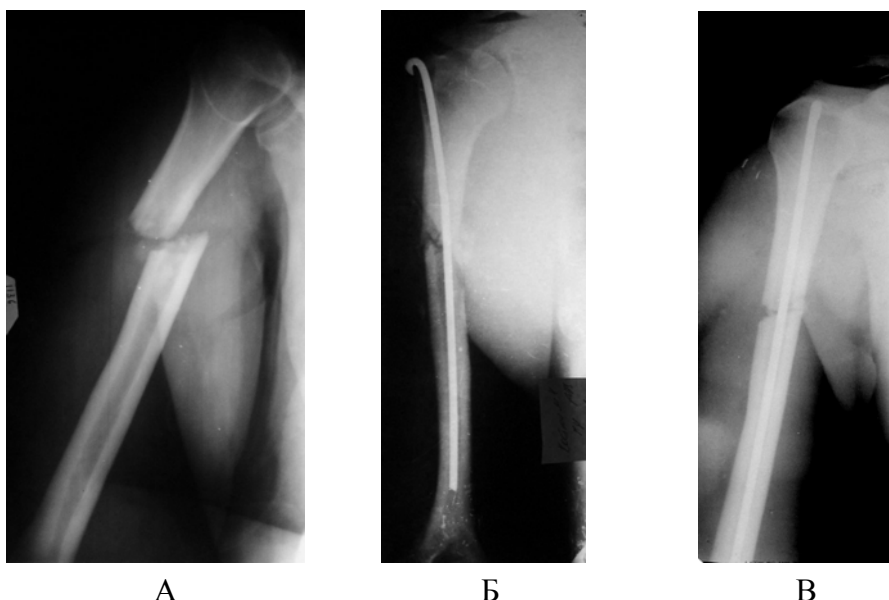


Рис. 1. Фотовідбитки рентгенограм хворого К., 35 років, історія хвороби №2063 при госпіталізації (А), після остеосинтезу в прямій (Б) та боковій (В) проекціях



Рис. 2. Функціональний результат хворого на 3-й день (А – пряме підняття) через п'ять місяців (Б – підняття вперед, В – зовнішня ротація) після оперативного лікування





Рис. 3. А – комп'ютерна томограма хворого К., термін 5 міс. після остеосинтезу блокованим інтрамедулярним фіксатором (Б – сформована повна структурована мозоля

ронеїроміографія, призначено курс терапії, через два тижні з покращенням виписаний на амбулаторне лікування, сума балів за шкалою Constant-Murley Shoulder score після виписки зі стаціонару 26. Оглянутий через п'ять місяців після операції: функція кінцівки відновлена (рис. 2Б, В). З метою покращення діагностики пацієнту проведено комп'ютерну томографію, візуалізовано консолідацію перелому (рис. 3). Сума балів за шкалою Constant-Murley Shoulder score через п'ять місяців після оперативного лікування 87 балів.

Проведення кореляційного аналізу між окремими показниками та вираженістю сили показало, що в пацієнтів I клінічної групи суттєво на вираженість сили впливали такі показники оцінки стану пацієнта, як положення руки ( $r=0,69$ ,

$p<0,05$ ), здатність згинати руку вперед ( $r=0,78$ ,  $p<0,01$ ) та кількість ліжко-днів після операції ( $r=0,91$ ,  $p<0,001$ ). У пацієнтів II групи жодний із показників вірогідно не корелював з показником вираженості сили.

Вивчення наявності сильних кореляційних зв'язків між окремими показниками та зовнішньою ротацією показало їх наявність між такими показниками, як внутрішня ротація (0,88,  $p<0,01$ ) та кількість ліжко-днів після операції (0,67,  $p<0,05$ ) у пацієнтів II групи.

Наводимо клінічний приклад пацієнта з II клінічної групи (рис. 4, 5) Хворий К., 28 років, історія хвороби № 14630, госпіталізований до відділення 12.12.2009 р. із закритим скалковим переломом правої плечової кістки на межі середньої та нижньої третини зі зміщенням відламків (1 A3 за AO). З анамнезу встановлено, що пацієнт отримав травму внаслідок ДТП. Бригадою чергових лікарів пацієнта прооперовано інтрамедулярним блокованим фіксатором фірми "ChM" (рис. 4В, Г). Післяопераційний період проходив без ускладнень, на 6-й день після операції виписаний на амбулаторне лікування. Рухи в плечовому та ліктьовому суглобах на момент виписки були в повному об'ємі. Хворий оцінений за шкалою віддалених результатів (шкалу Constant-Murley Shoulder score), сума балів після виписки зі стаціонару 84. Функціональний результат вивчений у терміни 4 міс. та 1 рік 2 міс. після оперативного лікування. Після останнього огляду – рентгенологічно констатована повна структурована мозоля правої плечової кістки (рис. 5А та 5Б). Клінічно констатовано повне відновлення функції верхньої кінцівки (рис. 5В та 5Г). Функціональний результат оцінений за шкалою Constant-Murley Shoulder score у 100 балів. Пацієнт повністю відновився для занять фізичною роботою та спортом.

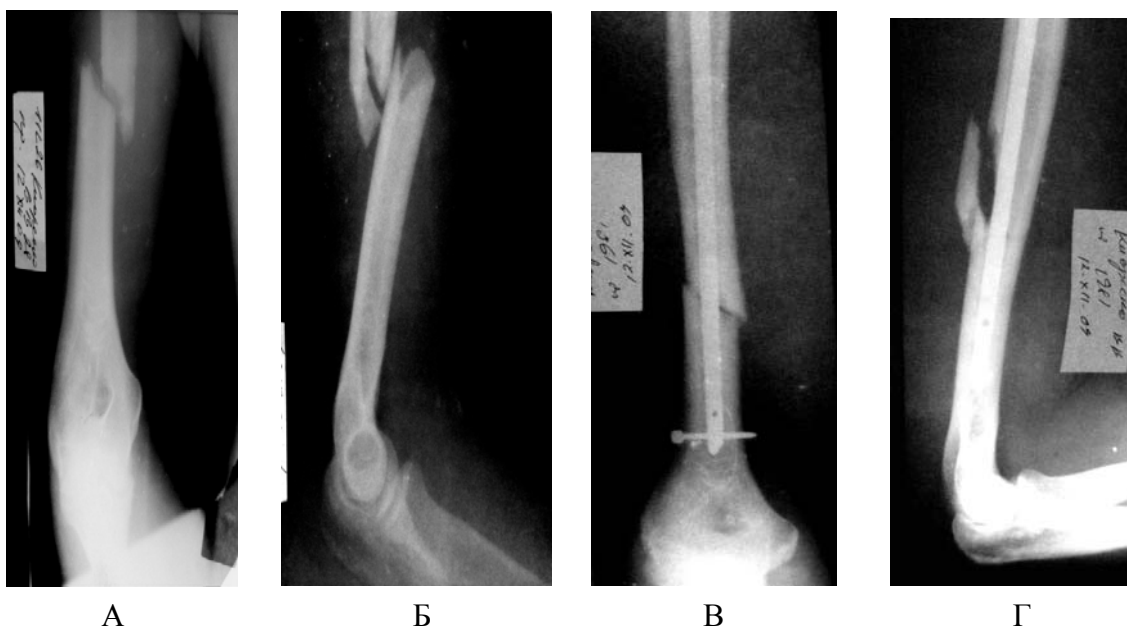


Рис. 4. Фотовідбитки рентгенограм хворого К., історія хвороби №14630 у прямій (А) та боковій (Б) проекціях при госпіталізації; у прямій (В) та боковій (Г) проекціях після остеосинтезу блокованим інтрамедулярним фіксатором

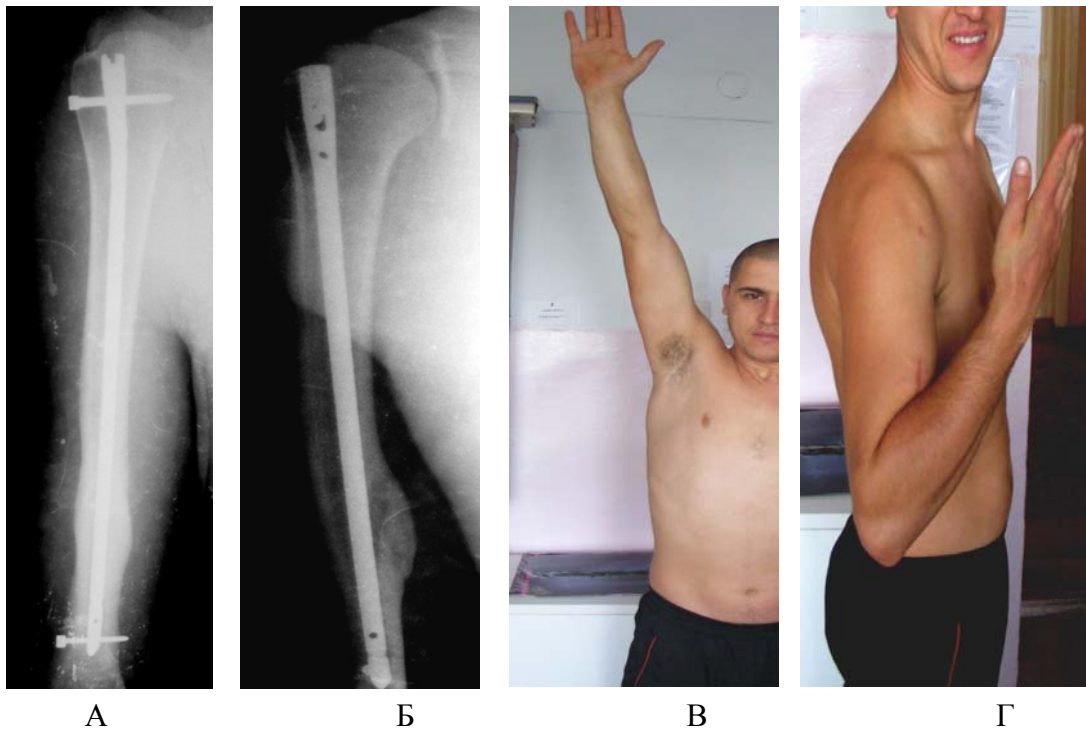


Рис. 5. Віддалені результати хворого К., 1 рік 2 міс. після металоостеосинтезу: рентгенограма у прямій (А) та боковій (Б) проекціях; об'єм рухів у плечовому (В) та ліктьовому (Г) суглобах

У пацієнтів I групи жодний із показників вірогідно не корелював із показником зовнішньої ротації. Показник суми балів у жодній з груп не корелював із показником зовнішньої ротації.

Проведення кореляційного аналізу впливу окремих показників стану пацієнтів у післяопераційному періоді та величиною внутрішньої ротації показало чітку залежність між цим показником та рівнем активності ( $r=0,94$ ,  $p<0,001$ ), зовнішньою ротацією ( $r=0,88$ ,  $p<0,01$ ) та кількістю ліжко-днів ( $r=0,80$ ,  $p<0,05$ ) після операції в пацієнтів II клінічної групи. У представників I клінічної групи жоден із показників вірогідно не корелював із показником внутрішньої ротації. Останнє може свідчити про гіршу якість методики проведення оперативного втручання в пацієнтів I групи порівняно з II групою, особливо за рівнем рухливості прооперованою кінцівкою та післяопераційним періодом у стаціонарі.

#### Висновки

1. Проведення статистичної обробки даних оцінювання віддалених результатів хірургічного лікування переломів плечової кістки з використанням кореляційного аналізу показало залежність окремих показників між собою та найбільш активних післяопераційних показників – рівень активності, зовнішню та внутрішню ротацію, здатність пацієнта підняти руку вбік, а також вираженість сили.

2. Бальна оцінка результатів хірургічного лікування переломів плечової кістки була вірогідно значущою в пацієнтів із використанням малоінвазивних технологій інтрамедулярного остеосинтезу порівняно з традиційними технологіями. Це свідчить про переваги інтрамедулярного

блокованого остеосинтезу, що застосовували для пацієнтів II клінічної групи, перед традиційною технологією (I клінічна група).

Перспективи подальших досліджень полягають у проведенні регресійного аналізу з визначенням регресійної залежності показників між собою (лінійна регресія) та розрахунком рівняння регресії за наявності позитивних кореляційних залежностей.

#### Література

1. Статический и динамический интрамедулярно-трансоссальный остеосинтез при лечении диафизарных переломов длинных костей / Д.Д. Битчук, А.Г. Истомин, А.Е. Марюхнич [и др.] // Ортопедия, травматол. и протезир. – 2001. – № 3. – С. 27-29.
2. Білінський П.І. До питання біологічного остеосинтезу діафізарних переломів / П.І. Білінський // Ортопедия, травматол. и протезир. – 2000. – № 3. – С. 69-71.
3. Васюк В.Л. Нові технології в лікуванні переломів довгих кісток та їх наслідків: автореф. дис. на здобуття наук. ст. д-ра. мед. наук: спец. 14.01.21 «Травматологія і ортопедія» / В.Л. Васюк. – К: АМН України. Ін-т травматології та ортопедії, 2007. – 35 с.
4. Калашніков А.В. Спосіб кісткової пластики при блокуючому інтрамедулярному остеосинтезі у хворих з розладами репаративного остеогенезу та псевдосуглобами / А.В. Калашніков, А.Т. Бруско, Ю.О. Ставінський // Вісн. ортопедії, травматол. та протез. – 2009. – № 2. – С. 47-50.
5. Літвішко В.О. Функціональне лікування діафізарних переломів плечової кістки: автореф.

- дис. на здобуття наук. ст. канд. мед. наук: спец. 14.01.21 «Травматологія і ортопедія» / В.О. Літвішко. – Х: Харк. – НДІ ортопедії та травматології ім. М.І.Ситенка. – 1999. – 20 с.
6. Руководство по внутреннему остеосинтезу / М.Е. Мюллер, М. Альговер, Р. Шнайдер [и др.]. – М.: Ad Marginem, 2007. – 750 с.
  7. Changulani M. Comparison of the use of the humerus intramedullary nail and dynamic compression plate for the management of diaphyseal fractures of the humerus. A randomised controlled study / M. Changulani, U.K. Jain, T. Keswani // Int Orthop. – 2007. – Vol. 31, № 3. – P. 391-395.
  8. Cole P.A. The operative treatment of diaphyseal humeral shaft fractures / P.A. Cole, C.A. Wijdicks // Hand Clin. – 2007. – Vol. 23, № 4. – P. 437-448.
  9. Demirel M. Interlocking nailing of humeral shaft fractures. A retrospective study of 114 patients / M. Demirel, E. Turhan, F. Dereboy // Indian J. Med. Sci. – 2005. – Vol. 59, № 10. – P. 436-442.
  10. A humeral shaft fracture complicated with anterior shoulder dislocation in a young male treated with modified Intramedullary nailing prior to reduction: a case report / K. Kazakos, S. Parashou, N. Lasanianos [et al.] // Cases J. – 2009. – Vol. 2, № 1. – P. 37-42.
  11. Kontakis G.M. Intramedullary nailing for non-union of the humeral diaphysis: a review / G.M. Kontakis, G.M. Papadokostakis, K. Alpan-taki // Injury. – 2006. – Vol. 37, № 10. – P. 953-960.
  12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 305 с.

### ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА

*В.Л. Васюк, А.А. Брагарь, П.Е. Ковальчук*

**Резюме.** Вследствие динамического клинического наблюдения 100 пациентов с переломами плечевой кости оценены отдаленные результаты хирургического лечения указанного повреждения с использованием традиционных и новейших технологий интрамедуллярного остеосинтеза с использованием бальной шкалы. Продемонстрирована зависимость отдельных показателей между собой и наиболее активных послеоперационных показателей – уровня активности, внешнюю и внутреннюю ротацию, способность пациента поднимать руку в сторону, а также выраженность силы. Установлено, что бальная оценка результатов хирургического лечения переломов плечевой кости была достоверно выше по большинству показателей у пациентов с использованием малоинвазивных технологий интрамедуллярного остеосинтеза по сравнению с традиционными технологиями.

**Ключевые слова:** перелом, плечевая кость, остеосинтез, отдаленные результаты.

### REMOTE RESULTS OF TREATING FRACTURES OF THE HUMERUS, USING TECHNOLOGIES OF INTRAMEDULLARY OSTEOSYNTHESIS

*V.L. Vasiuk, O.A. Brahar, P.Ye. Kovalchuk*

**Abstract.** Due to a case follow-up of 100 patients with fractures of the humerus remote results of surgical treatment of the said damage were evaluated, applying the use of traditional and new technologies of intramedullary osteosynthesis, using a point scale. A dependence of individual parameters between each other and the most active postoperative parameters were demonstrated – the level of activity, external and internal rotation, the patient's ability to lift his hand sideways, and the intensity of force as well. It was established that the numerical score or the results of surgical treatment of fractures of the humerus was significantly higher than the majority of indicators in patients with minimally invasive technologies of intramedullary osteosynthesis as compared with the traditional technologies.

**Key words:** fracture, humerus, osteosynthesis, remote results.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Р.І. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 14-19

Надійшла до редакції 05.03.2012 року

УДК 616-002.78:616-053:616-055-07

*О.І. Волошин, О.І. Доголіч, Л.О. Волошина, Л.О. Гавриш\****ВІКОВІ ТА СТАТЕВІ АСПЕКТИ КОМОРБІДНОЇ ТА СУПУТНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ (РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

\*Чернівецька обласна клінічна лікарня

**Резюме.** У статті наведений ретроспективний аналіз 120 історій хвороби пацієнтів із подагрою. Встановлено, що зі зростанням віку хворих та давності подагри суттєво зростає частота і вираженість артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, ожиріння, цукрового діабету, стеатогепатозу, а також гастропатій, хронічного панкреатиту, синдрому подразненого кишечника, остеоартрозу тощо. Автори відмічають, що практичні лікарі не виокремлюють із групи зазначених захворювань ті, які вкладаються в поняття «метаболічний синдром» і складають групу ризику судинних подій на осно-

ві спільних патогенетичних механізмів, та групу гастроентерологічних захворювань, які виникають на підґрунті спільних із подагрою аліментарних порушень та є обмежувачами в реалізації антиподагричної терапії. Особливою групою є остеоартроз – пізній коморбідний стан при подагрі. Дослідники вказують на загрозу загострень подагри від деяких ліків, що можуть застосовуватися в умовах поліморбідності.

**Ключові слова:** подагра, поліморбідність, коморбідність, метаболічний синдром.

**Вступ.** Епідеміологічні дослідження останніх десятиліть свідчать про постійне зростання захворюваності на первинну подагру [3, 8, 10]. Зокрема встановлено, що за останні 20 років у всіх країнах світу захворюваність на подагру зросла більше, ніж у два рази [4, 9, 11] та різко збільшуються затрати суспільства на лікування та реабілітацію хворих на подагру, у т. ч. у зв'язку з інвалідністю та смертністю. Вбачається, що цьому сприяють не тільки аліментарні огріхи, зловживання алкоголем, але й супутні і коморбідні захворювання, які виникають на основі спільних із подагрою етіологічних, патогенетичних ситуацій, нашарування супутніх вікових недуг із формуванням складної взаємозалежної мікст-патології [2, 6, 7]. Ця ситуація не тільки ускладнює побудову лікувальних комплексів, але й створює проблему обмеження тривалого використання необхідних лікарських засобів і навіть загрозу грізних судинних ускладнень [10, 12, 13]. У цьому контексті за останні роки з групи так званих супутніх захворювань у хворих на подагру виділена група хвороб, що вкладаються в поняття «метаболічний синдром» та здійснена спроба вдосконалення лікувального процесу [10, 14, 5].

Аналізуючи причини поліморбідності в пацієнтів старших вікових груп, Л.Б. Лазебник відмічає їх неоднозначність та важливість клінічно-патогенетичного їх аналізу в аспекті прогностичних та лікувально-профілактичних концепцій [2, 7]. Автори пропонують виділяти ті, які мають спільний патогенетичний механізм (коморбідні), або причинно-наслідковий взаємозв'язок, чи анатомічну близькість, чи просто випадкове поєднання. Такий аналіз дозволяє крізь іншу призму розглядати лікувальний і реабілітаційний процеси з обґрунтуванням вдосконалень, доповнень до існуючих стандартів лікування.

Подібну спробу ми здійснили в нашому дослідженні.

**Мета роботи.** Дослідити вікові та статеві особливості формування поліморбідності у хво-

рих на подагру та здійснити їх аналіз в аспекті коморбідних, причинно-наслідкових, анатомічних та випадкових зв'язків.

**Матеріал і методи.** В основу дослідження взято ретроспективний аналіз 120 історій хвороби пацієнтів із подагрою, які лікувались у 2008-2011 рр. у ревматологічних відділеннях Чернівецької обласної клінічної лікарні та міської клінічної лікарні № 3 м. Чернівці. Серед обстежених осіб чоловіків було 105 (87,5 %), жінок – 15 (12,5 %) віком від 37 до 72 років (жінки від 55 до 70 років), середній вік 56,3±4,6. Частота подагри в чоловіків і жінок віком до 55 років складала 12:1, віком за 60 років – 4:1. У чоловіків до 45 років подагра вперше маніфестувала гострим подагричним артритом, однак перша госпіталізація спостерігалася лише через 3-5 років, як правило з проявами супутньої помірної артеріальної гіпертензії, надмірної маси тіла та гастропатії (в основному гастрити та гастродуоденіти), холецистопатії. Із зростанням давності подагри, частоти рецидивів та тяжкості перебігу, досягненням чоловіками віку 55-60 років суттєво зростає частота і тяжкість артеріальної гіпертензії, ожиріння, ішемічної хвороби серця, стеатогепатозу, цукрового діабету типу II, а також ураження системи травлення: гастродуоденіти, виразкова хвороба, хронічний панкреатит, синдром подразненого кишечника, хронічні калькульозний та некалькульозний холецистит. У віці за 60 років у половини чоловіків виявлені клінічно-рентгенологічні прояви остеоартрозу неуражених подагрою суглобів, а також хронічний бронхіт, простатит, у жінок аднексит, зв'язок яких із подагрою встановити не вдалося. Сечокислий діатез, сечокам'яну хворобу та вторинний пієлонефрит виявили у 2/3 хворих та розцінювали їх, як прояви подагри.

У жінок подагра вперше маніфестувала на тлі значної поліморбідності, яка розвинулася за 8-12 років до розвитку подагри: поліостеоартроз, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія,

ожиріння II-III ступеня, стеатогепатоз, нерідко цукровий діабет II типу, поєднана патологія системи травлення подібна як у чоловіків.

Гіперурикемія відмічена в 105 пацієнтів (87,5 %), в інших – фіксувалася на попередніх етапах. Гіперхолестерин- та гіпертригліцеридемія виявлені в 109 (90,83 %). Всі супутні захворювання в обстежених осіб верифіковані інструментальними (ендоскопічними, ЕКГ, ЕхоКГ, ультрасонографічними) та лабораторно-біохімічними методами дослідження. Зазначимо, що в кожного пацієнта виявлено від трьох до семи супутніх захворювань, їх частота, згідно зі сформульованими в історіях хвороби, наведена в таблиці.

З наведеної в таблиці сукупності виявлених патологічних процесів коморбідними, тобто ті, які мають спільні етіологічні, патогенетичні корені з подагрою [2], можна вважати артеріальну гіпертензію, ожиріння, стеатогепатоз, ішемічну хворобу серця, цукровий діабет II типу, які формують широко досліджуване в останнє десятиріччя поняття «метаболічний синдром». Однак в історіях хвороби цей хворобливий симптомокомплекс із несприятливими прогностичними тенденціями, тим більше в умовах гіперурикемії, лікарями діагностично не виділявся. Тривалі і значні аліментарні огріхи, зловживання алкоголем слугували спільними етіологічними чинниками, що призвели до порушень білкового, ліпідного, вуглеводного обмінів, розвитку атеросклерозу, органопатології (серце, мозок, нирки). Ці ж етіологічні чинники викликали патологію біліарної системи та підшлункової залози, а згодом – явища синдрому подразненого кишечника (причинно-наслідкові взаємозв'язки).

В історіях хвороби зазначено, що такі захворювання, як гастрити, гастродуоденіти, виразкова хвороба, частково і холецистити анамнестично в осіб

сформувалися задовго до розвитку подагри (7-15 років). Отже, зазначені ураження системи травлення в більшості хворих на подагру не мають прямих та чітких зв'язків із подагрою, але вони є обмежувачами реалізації протиподагричної терапії (нестероїдні протизапальні препарати, алопуринол) – це зворотні причинно-наслідкові взаємозв'язки.

Віковий остеоартроз у хворих на подагру обох статей розвивався незалежно від подагричних уражень (хоча відмічався і в подагрично уражених суглобах як вторинний). Цю ситуацію поєднання за Л.Б. Лазебником [7] слід оцінювати як поєднання на основі анатомічної близькості (спільності), проте не патогенетичної, хоча принципи терапії частково збігаються. Накінець, хронічний бронхіт, хронічний простатит, хронічний аднексит у пацієнтів можна оцінити як випадкове поєднання патологічних процесів без будь-яких видимих патогенетичних взаємозв'язків та лікувально-профілактичних обмежень цих патологій.

Аналіз лікувальних комплексів, відзначених в історіях хвороби, свідчить про високий фаховий рівень в аспекті ревматології, де акцентувалася увага на недостатнє навчання хворих на попередніх етапах реабілітації щодо позитивного прийому алопуринолу, необхідності застосування гастро-гепатопротекторних засобів та фіксувалася увага на мимовільних огріхах дільничних чи сімейних лікарів щодо призначення хворим на амбулаторно-поліклінічному етапі з приводу супутніх захворювань провокуючих загострення подагри – аспіріну, АТФ, рибоксину, діуретиків, пентоксифіліну, еуфіліну тощо.

Таким чином, за даними ретроспективного аналізу історій хвороби пацієнтів із подагрою, можна констатувати наступне: із зростанням віку осіб та давності, тяжкості перебігу подагри відмічається зростання поліморбідності. З поліморбід-

#### Таблиця

**Частота супутніх та коморбідних патологічних процесів у хворих на подагру (n, %)**

Назва захворювання	Кількість хворих	Відсоток
Артеріальна гіпертензія	62	51,67
Ішемічна хвороба серця	44	36,7
Стеатогепатоз	42	35,0
Надмірна маса тіла	42	35,0
Ожиріння I-III ст.	36	30,0
Цукровий діабет	16	13,3
Хронічний панкреатит	25	20,83
Хронічний холецистит, у т.ч. калькульозний	67	55,83
Хронічні гастрити	81	67,5
Виразкова хвороба	6	5,0
Синдром подразненого кишечника	36	30,0
Хронічний пієлонефрит	19	15,83
Хронічний бронхіт	18	15,0
Хронічний простатит	10	8,33
Остеоартроз	36	30

них станів слід виділити коморбідні патологічні процеси та хвороби, які мають спільні етіологічні, патогенетичні ланки розвитку у вигляді метаболічного синдрому; не пов'язані прямими патогенетичними зв'язками, але за причинно-наслідковими взаємозв'язками є обмежувачами реалізації протиподагричної терапії та вимагають додаткових лікувально-профілактичних заходів – це набуті раніше чи медикаментозно-індуковані ураження системи травлення; вікове нашарування на подагру остеоартрозу як додаткового, пізнього, коморбідного стану, та випадкові, незалежні та не обмежуючі лікування подагри хвороби як бронхіти, простатити, аднексити тощо.

Лікування подагри в пацієнтів із поліморбідним, особливо коморбідним фоном у вигляді метаболічного синдрому є не просто складним; треба мати на увазі подагропровокуючу дію деяких ліків із приводу лікування супутньої патології.

Постає проблема пошуку лікарських засобів багатоцільової, поліорганної, системної дії, які б максимально впливали на наявні у хворих на подагру коморбідні та супутні захворювання, їх апробація та вивчення ефективності.

#### Висновки

1. Із збільшенням давності, тяжкості перебігу подагри та віку хворих зростає поліморбідність пацієнта, з якої в прогностично і лікувально-профілактичному аспектах доцільно виділяти коморбідні (мають спільні з подагрю етіопатогенетичні корені – «метаболічний синдром»), причинно-наслідкові хвороби, що обмежують лікування подагри (ураження системи травлення), та випадкові супутні захворювання, існування яких не впливає на розвиток подагри та її лікування.

2. Згідно зі значною частотою та прогресуванням метаболічного синдрому у хворих на подагру цей контингент пацієнтів доцільно виділяти в групу високого ризику розвитку судинних подій та вносити відповідні рекомендації щодо способу життя та лікувального процесу.

**Перспективи подальших досліджень** вбачаємо в поглибленому клінічно-інструментальному вивченні патогенетичних зв'язків подагри та коморбідних і інших захворювань, що створюють поліморбідний фон, а також в удосконаленні лікувального процесу цієї мікст-патології.

#### Література

1. Барскова В.Г. Метаболический синдром и кардиоваскулярные нарушения при подагре / В.Г. Барскова // *Международ. эндокринолог. ж.* 2007. – № 6 (12) – С. 23-27.

2. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. – Иркутск, 2010. – 300 с.
3. Особенности подагры, протекающей с сахарным диабетом 2-го типа / М.С. Елисеев, В.Г. Барскова, Е.Л. Насонов [и др.] // *Клиническая геронтология*. – 2005. – № 11 (4). – С. 7-13.
4. Елисеев М.С. Современные принципы диагностики и лечения подагры / М.С. Елисеев, В.Г. Барскова // *Рос. междунар. ж.* – 2007. – № 15 (26). – С. 242-246.
5. Казимирко В.К. Ревматология. Учебное пособие для врачей / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко. – Донецк: Изд. «Заславский А.Ю.», 2009. – С. 442-460.
6. Коваленко В.Н. Проблемы диагностики и ведения больных с метаболическим синдромом / В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, А.Ю. Яковенко // *Украин. кардиол. ж.* – 2006. – № 4. – С. 98-105.
7. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность / Л.Б. Лазебник // *Здоров'я України*, 2006. – № 20 (153). – С. 80-81.
8. Мороз Г.З. Подагра: сучасні підходи до діагностики і лікування / Г.З. Мороз // 2010. – № 7-8 (49). – С. 99-104.
9. Проценко Г.О. Моніторинг тривалого лікування хворих на подагру / Г.О. Проценко, Н.С. Бойчук // *Украин. ревматол. ж.* – 2007. – № 4 (30). – С. 30-33.
10. Свінцицький А.С. Особливості перебігу подагри на фоні метаболічного синдрому / А.С. Свінцицький, Н.П. Козак, А.С. Остафійчук // *Украин. ревматол. ж.* – 2011. – №4 (46). – С. 85-87.
11. Синяченко О.В. Сучасні погляди на патогенетичне лікування подагри / О.В. Синяченко // *Украин. ревматол. ж.* – 2003. – № 11 (1). – С. 35-41.
12. Uric Acid Metabolism in Patients with Primary gout and the Metabolic Syndrome / J.M. Frail, I.G. Puig, R.J. Torres [et al.] // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. – 2010. – Vol. 29 [4-6]. – P. 330-334.
13. Hyon K. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients with gout: The third National Health and Nutrition Examination Survey / K. Hyon // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 57 (1). – P. 109-115.
14. Juan Garcia Puig. Hyperuricemia, Gout and the Metabolic Syndrome / Juan Garcia Puig, Maria Angeles Martinez // *Cur. Opin. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 20 (20). – P. 187-191.
15. The Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients with Gout a Multicenter Study / Yung Hee Rho, Seong Jae Choi, Yung Ho Lee [et al.] // *J. Korean Med. Science*. – 2005. – Vol. 20 (6). – P. 1029-1033.

**ВОЗРАСТНЫЕ И ПОЛОВЫЕ АСПЕКТЫ КОМОРБИДНОЙ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)***А.И. Волошин, А.И. Доголич, Л.А. Волошина, Л.А. Гавриш*

**Резюме.** В статье приведён ретроспективный анализ 120 историй болезни больных подагрой. Установлено, что с увеличением возраста больных и давности подагры существенно возрастают частота и выраженность артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, ожирения, сахарного диабета, стеатогепатоза, а также гастропатий, хронического панкреатита, синдрома раздраженного кишечника, остеоартроза. Авторы отмечают, что практические врачи не выделяют с группы этих заболеваний те, которые вкладываются в понятие «метаболический синдром» и составляют группу риска сосудистых событий на почве общих патогенетических механизмов и группу гастроэнтерологических заболеваний – ограничителей реализации противоподагрической терапии. Особую позицию занимает остеоартроз – позднее коморбидное состояние при подагре. Исследователи указывают на угрозу обострений подагры от некоторых лекарств, которые могут применяться в условиях полиморбидности.

**Ключевые слова:** подагра, полиморбидность, коморбидность, метаболический синдром.

**AGE AND SEX-RELATED ASPECTS OF COMORBID AND CONCOMITANT PATHOLOGY IN PATIENTS WITH GOUT (A RETROSPECTIVE RESEARCH)***O.I. Voloshyn, O.I. Doholich, L.O. Voloshyna, L.O. Havrysh*

**Abstract.** The paper has submitted a retrospective analysis of 120 case histories of patients with gout. It has been found out that with the advancement of age of patients and the prescription of gout the prevalence and the marked character of arterial hypertension, coronary heart disease, diabetes mellitus, steatohepatitis as well as gastropathies, chronic pancreatitis, the syndrome of irritable bowel, osteoarthritis increase. The authors note that general practitioners do not separate from the group of the said diseases those which fall under the concept – “metabolic syndrome” and make up a group of risk of vascular events on the basis of common pathogenetic mechanisms and a group of gastroenterological diseases which arise on the basis of common alimentary disorders intrinsic to gout and are restrictors in realizing antigout therapy. Osteoarthritis is a separate group – a late comorbid condition in gout. Researchers point out a threat of exacerbations of gout due to some drugs that may be used under the conditions of polymorbidity.

**Key words:** gout, polymorbidity, comorbidity, metabolic syndrome.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)  
Regional Clinical Hospital (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.К. Ташук

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 20-23

Надійшла до редакції 15.02.2012 року

УДК 616.12-008.64:616.366-002]-085.322:582.46

*О.І. Волошин, Т.О. Ілащук, Н.В. Бачук-Понич, І.В. Окіпняк*

## ЕКСТРАКТ ГІНГКО БІЛОБА ЯК ЗАСІБ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Обстежено 108 хворих на ішемічну хворобу серця, ускладнену хронічною серцевою недостатністю (ХСН) I-II А стадії, II-III функціонального класу, з яких у 45 осіб виявлено хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ). Виявлено, що супутній ХНХ навіть у період ремісії сприяє збільшенню кількості і тривалості ішемічних епізодів, за даними добового моніторингу ЕКГ, порівняно з показниками групи пацієнтів

без супутнього холециститу. Включення в комплексну терапію обстежуваних пацієнтів екстракту гінгко білоба проявляє позитивний вплив на клінічні прояви ХСН, виявляє антиішемічний ефект.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, хронічний некалькульозний холецистит, екстракт гінгко білоба, лікування.

**Вступ.** В Україні впродовж останніх років збільшується захворюваність, інвалідність та смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС), у тому числі від ХСН ішемічного генезу. Поширеність ХСН у загальній популяції становить від 1,5 у відносно молодих осіб до 6-10 % у людей старшого віку [1]. За даними дослідників, патологія гепатобіліарної системи, у тому числі ХНХ, у хворих на ІХС трапляється в 7,5-14 % випадків, що зумовлює актуальність проблеми сполученої патології [4, 6]. Взаємозв'язок між ураженнями біліарної та серцево-судинної системи відмічено ще в часи С.П. Боткіна, але спільні патогенетичні механізми залишаються вивченими недостатньо [3, 4].

У таких ситуаціях зростає роль лікарських засобів, які проявляють різнопланову поліорганну дію, особливо на неспецифічні метаболічні патогенетичні ланки, властиві численним захворюванням. Такими властивостями володіють засоби рослинного походження, зокрема, препарати гінгко білоба.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості лікувальної дії екстракту гінгко білоба в комплексній терапії хворих на ХСН ішемічного генезу та супутнім ХНХ.

**Матеріал і методи.** Обстежено 108 хворих на ІХС, ускладнену ХСН I-II А стадії, II-III функціонального класу (ФК), віком від 45 до 70 років, з них у 63 (58,33%) виявлено ХНХ. У 45 (41,67 %) осіб не виявлено уражень біліарної системи. Діагноз ІХС, ХСН та побудову лікувального комплексу визначали згідно з класифікацією та рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2009) з урахуванням Європейського товариства кардіологів (2008). Діагноз холециститу ставили за клінічно-ультрасонографічними даними та за результатами дуоденального зондування. ХНХ визначали в стадії нестійкої ремісії. Пацієнти контрольної групи (40 осіб) отримували стандартний лікувальний комплекс (бета-блокатор, інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, діуретик, нітропрепарат), хворі основної групи (68 осіб) – додатково препарат на основі екстракту гінгко білоба (ЕГБ) “Білобіл” (фірма

“KRKA”, Словенія) в дозі 40 мг тричі на добу впродовж одного місяця.

Добове моніторування ЕКГ із аналізом варіабельності серцевого ритму проводили за допомогою портативного комплексу „Кардіотехніка-4000 АД” (фірма „ІНКАРТ”, С-Петербург). Аналізували динаміку ішемічних змін у міокарді в перші дві доби перебування хворих у стаціонарі та після курсу лікування [5]. Визначення рівнів холестерину і тригліцеридів у крові пацієнтів здійснювалися в біохімічній лабораторії Чернівецького обласного діагностичного центру на автоматичному аналізаторі „Ultra-Kone” (Фінляндія).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з визначенням t-критерію Стьюдента за програмою “Biostat” [2].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналізуючи особливості клініки і перебігу досліджуваної мікст-патології слід зауважити, що для пацієнтів як контрольної, так і основної груп із ХСН II ФК (n=30) характерна недостатня специфічність суб'єктивних критеріїв захворювання. Задишка, як безпосередній прояв ХСН, виявлялася у 30 (100 %) осіб при фізичному навантаженні. Серцебиття спостерігалось у 4 (28,5 %) осіб контрольної групи (n=14) та 4 (25 %) – основної групи (n=16). Підвищена втомлюваність характерна в 10 (71,4 %) пацієнтів контрольної групи та 15 (75 %) осіб основної групи, загальна слабкість – у 12 (85,7 %) пацієнтів контрольної та в 14 (87,5 %) осіб основної групи.

Больовий синдром у пацієнтів із коморбідною біліарною патологією (n=63) частіше мав стенокардитичний характер – у 32 (80 %) осіб контрольної групи та у 48 (70,6 %) осіб основної групи. Кількість нападів стенокардії на добу у досліджуваних пацієнтів коливалася від 1-2 разів (12 осіб, 19,1 %), до 3-4 (30 осіб, 47,6 %) та 5-6 разів (21 пацієнт, 33,3 %), на відміну від пацієнтів із ІХС без ХНХ, в яких серцевий больовий синдром менш виражений. Кількість таблеток нітрогліцерину за добу, які приймали хворі на ІХС у поєднанні з ХНХ, складала 1-2 таблетки (20 пацієнтів, 31,7 %), 3-4 таблетки (43 пацієнти, 68,3 %).



Таблиця

**Результати холтеровського моніторингу ЕКГ після курсового лікування у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та супутнім хронічним некалькульозним холециститом (M±m, n)**

Показники	Контрольна група, n=40		Основна група, n=68		
	до лікув.	після лікув.	до лікув.	після лікув.	
Кількість епізодів зниження ST за добу	7,8±0,64	3,7±0,34 p1<0,05	7,3±0,69	2,9±0,21 p1<0,05 p2<0,05	XCH, n=45
Тривалість епізодів зниження ST, хв	46,5±3,96	29,6±2,35 p1<0,05	47,2±4,11	20,4±2,03 p1<0,05 p2<0,05	
Кількість епізодів зниження ST за добу	9,1±0,82	6,9±0,56 p1<0,05	8,9±0,82	5,8±0,51 p1<0,05 p2>0,05	XCH і ХНХ, n=63
Тривалість епізодів зниження ST, хв	55,8±5,17	40,1±3,76 p1<0,05	62,5±6,12	32,9±3,08 p1<0,05 p2>0,05	

Примітка. p<sub>1</sub> - вірогідна різниця показників (p<0,001-0,05) до та після проведеного лікування в одній групі хворих; p<sub>2</sub> - вірогідна різниця показників (p<0,001-0,05) після проведеного лікування між основною та контрольною групами

Водночас у пацієнтів із XCH ІА стадії, ІІІ ФК (n=33) клінічна картина проявлялася чіткіше. Поряд із задишкою, яка спостерігалася не тільки при фізичному навантаженні, а й у стані спокою, серцебиттям – у 7 (50 %) осіб контрольної групи (n=14) та 10 (52,6 %) осіб основної групи (n=19), загальною слабкістю – у 33 (100 %) пацієнтів, діагностували такі критерії, як помірні набряки нижніх кінцівок – у 12 (85,7 %) осіб контрольної групи та в 16 (84,2 %) пацієнтів основної групи, тяжкість та біль у правому підребер'ї – у 10 (71,4 %) осіб контрольної групи та в 15 (78,9 %) пацієнтів основної групи.

Домінуючим проявом холециститу у хворих на XCH ІІ ФК був больовий синдром – у 5 (16,7 %) осіб. Він спостерігався різним за інтенсивністю, але частіше був незначним або помірним, ниючого характеру, виникав епізодично, після порушень дієти. Еквівалент болю – відчуття тяжкості в правому підребер'ї – виявлено у 8 (26,7 %) пацієнтів. Із диспепсичних розладів у частини хворих (5 – 16,7 % осіб) на XCH ІІ ФК відзначено сухість, гіркоту в роті. У 3 (10 %) пацієнтів одночасно виникало здуття живота. При об'єктивному обстеженні в більшості пацієнтів із XCH ІІІ ФК виявлено відсутність клінічно вагомого загострення холециститу, що може свідчити про стертий перебіг ХНХ у них внаслідок вікових змін організму (основну частину цієї групи склали особи літнього віку).

Таким чином, аналіз клінічних проявів у хворих на XCH ішемічного генезу в поєднанні з ХНХ виявив виражену симптоматику ІХС, що проявлялося в частих кардіалгіях, збільшенні кількості ангінозних нападів на добу, необхідності збільшення дози нітропрепаратів для купірування нападу, задусі. Ці особливості клінічної картини в досліджуваних осіб можна пояснити

виникненням холецисто-коронарного синдрому. Водночас розтягування жовчних проток зменшувало просвіт коронарних артерій. Вплив на міокард ХНХ відбувався як за рахунок гуморально-токсичного (подразнення блукаючого нерва токсичними речовинами при ХНХ), так і механічного (вплив на серце збільшеної печінки) чинників [3]. Обтяження клінічного перебігу XCH у хворих на ХНХ можна пояснити спільними чинниками ризику розвитку цих захворювань, у тому числі порушенням обміну ліпідів, що сприяє проявам атеросклерозу [3, 4]. Так, у пацієнтів із супутніми ХНХ, у крові відмічалася суттєвіше підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів (дані показники становили 5,69±0,27 і 2,26±0,14 ммоль/л відповідно на 23,2 % (p<0,05) та 37,1 % (p<0,05), у той час як при XCH без ХНХ – відповідно на 19,4 % (p<0,05) та 32,3 % (p<0,05) (дані показники становили 5,59±0,31 і 2,17±0,12 ммоль/л) порівняно зі здоровими (дані показники становили відповідно 4,68±0,32 і 1,64±0,09 ммоль/л). Зазначене дає підстави вважати ХНХ малосимптомним чи скритим чинником ризику прогресування ІХС та одного з його серйозних ускладнень – XCH.

Під час аналізу результатів добового моніторингу ЕКГ (таблиця) привертає увагу той факт, що в пацієнтів із супутнім ХНХ кількість і тривалість ішемічних епізодів вірогідно більша порівняно з аналогічними показниками групи пацієнтів без супутнього холециститу відповідно в 1,24 (p<0,05) та 1,28 (p<0,05) рази.

Згідно з аналізом результатів добового моніторингу ЕКГ після курсового лікування XCH на тлі ХНХ найбільшого зменшення проявів ішемії вдалося досягнути в пацієнтів із XCH без супутнього холециститу, які додатково приймали білобіл (таблиця) – кількість ішемічних епізодів

зменшилася на 64,6 % ( $p_1 < 0,05$ ), їх тривалість – на 63,2 % ( $p_1 < 0,05$ ) з достовірною різницею ( $p_2 < 0,05$ ) порівняно з аналогічними параметрами групи контролю (кількість ішемічних епізодів у них зменшилася на 64,2 % ( $p_1 < 0,05$ ), тривалість ішемічних епізодів – на 36,4 % ( $p_1 < 0,05$ )). У пацієнтів із супутнім ХНХ динаміка ішемічних змін після лікування менш помітна без вірогідної міжгрупової різниці порівняно з контрольною групою ( $p_2 > 0,05$ ).

Крім того, при призначенні ЕГБ у лікувальний комплекс відмічали зменшення проявів холециститу (значно зменшились або зникали біль у правому підребер'ї, сухість, гіркота в роті), порівняно з контрольною групою.

Визначальним у реалізації антиішемічної дії ЕГБ є, імовірно, наявність виражених антиоксидантних властивостей препарату, зумовлених складовими препаратом – гінкголідами, білобаладами [7]. В експериментальних дослідженнях показано, що поліфенольні сполуки ЕГБ володіють протисклеротичними властивостями, знижуючи вміст холестерину в крові, а сумарні складові частини сприятливо впливають на різнопланові функціональні порушення гастродуоденальної та гепатобілярної систем, зокрема, при холециститах та дискінезіях жовчовивідних шляхів [7, 8]. Одним із механізмів кардіопротекторної дії ЕГБ є вазодилатація, яка є наслідком пригнічення току іонів кальцію через  $Ca^{2+}$ -канали в клітину, активацією звільнення NO, а також може бути частково зумовлена збільшенням  $PgI_2$  в ендотелії і м'язах аорти [9]. Крім того, гінкголіди, білобалиди, що містяться в значній кількості в ЕГБ, здатні зменшувати синтез індукцибельної NO-синтази, яка є сполучною ланкою між утворенням вільних радикалів і активацією цитокинів (TNF $\alpha$ , IL-6,  $\gamma$ -інтерферону), що в подальшому призводять до посилення вільнорадикального пошкодження клітин при ХСН [10].

#### Висновки

1. Наявність супутнього хронічного некалькульозного холециститу навіть у період ремісії чи малосимптомного перебігу сприяє достовірному збільшенню кількості та тривалості ішемічних проявів, помірному підвищенню рівнів холестерину та тригліцеридів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, що дає підстави розцінювати його як скритий чинник ризику прогресування хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу.

2. Включення екстракту гінкго білоба у комплексне лікування хронічної серцевої недостатності із супутніми холециститами проявляє вагомий антиішемічний ефект.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільним у подальшому буде вивчення особливостей клінічної ефективності екстракту гінкго білоба залежно від рівня артеріального тиску при досліджуваній мікст-патології, його впливу на моторику жовчного міхура залежно від типу моторних порушень, зміни товщини його стінки, наявності конкрементів.

#### Література

1. Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность / Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков. – М.: ГЭОТАР:Медиа, 2010. – 331 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. / Под. ред. Н.Е. Бузикашвили и Д.В. Самойлова. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
3. Денисюк В.И. Болезни сердца и сосудов в сочетании с патологией других органов и систем / В.И. Денисюк. – Винница: ДП „Державна картографічна фабрика”, 2002. – 352 с.
4. Иванова Л.М. Особенности клинического перебігу хронического некалькульозного холецистита у хворих на ишемию хворобу сердца / Л.М. Иванова, Латиф Мустафа Мохамад // Укр. ж. клін. та лаб. медицини. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 86-88.
5. Рябыкина Г.В. Методические рекомендации по практическому использованию холтеровского мониторирования ЭКГ. Часть III. Диагностика ишемических изменений миокарда / Г.В. Рябыкина // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 10. – С. 69-88.
6. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов // Гастроентерологія: Міжвід. збірник. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3-9.
7. Dong L.Y. Anti-aging action of the total lactones of ginkgo on aging mice / L.Y. Dong, L. Fan, G.F. Li // Yao Xue Bao. – 2004. – Vol. 39, № 3. – P. 176-179.
8. Effect of week treatment with Ginkgo biloba extract on ischemia-induced infarct volume in gerbils / S.Y. Chung, M.F. Wang, M.C. Lin [et al.] // Am. J. Chin. Med. – 2003. – Vol. 31. – P. 533-542.
9. Kalus J.S. Hemodynamic and electrocardiographic effect of short-term Ginkgo biloba / J.S. Kalus, A.A. Piotrowski, C.R. Fortier // Ann. Pharmacother. – 2003. – Vol. 37, № 3. – P. 345-349.
10. Nishida S. Age-related changes in the vasodilating actions of Ginkgo biloba extract and its main constituent, bilobalide, in rat aorta / S. Nishida, H. Saton // Clin. Chim. Acta. – 2005. – Vol. 354, № 4. – P. 141-146.

**ЭКСТРАКТ ГИНГГО БИЛОБА КАК СРЕДСТВО ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ***О.И. Волошин, Т.О. Илащук, Н.В. Бачук-Понич, И.В. Окипняк*

**Резюме.** Обследовано 108 больных с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-II А стадии, II-III функционального класса, из которых у 45 лиц выявлено хронический некалькулезный холецистит (ХНХ). Выявлено, что сопутствующий ХНХ даже в стадии ремиссии способствует увеличению количества и продолжительности ишемических эпизодов по данным суточного мониторирования ЭКГ в сравнении с показателями группы пациентов без сопутствующего холецистита. Включение в комплексную терапию обследуемых больных экстракта гингго билоба имеет положительное влияние на клиническое течение ХСН, проявляет антиишемический эффект.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, хронический некалькулезный холецистит, экстракт гингго билоба, лечение.

**EXTRACT OF GINKGO BILOBA AS A DRUG FOR OPTIMIZING TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE WITH CONCOMITANT CHRONIC NONCALCULOUS CHOLECYSTITIS***O.I. Voloshyn, T.O. Iaschuk, N.V. Bachuk-Ponych, I.V. Okipniak*

**Abstract.** We have examined 108 patients with ischemic heart disease (IHD) complicated by chronic heart failure (CHF) of stage I-II A of functional class II-III, chronic noncalculous cholecystitis (CNC) having been detected in 45 persons out of the overall number. It has been found out that concomitant CNC is conducive to an increase of the number and duration of ischemic episodes even during the period of remission according to the 24-hour ECG monitoring as compared with the indices of the group of patients without concomitant cholecystitis. The inclusion into the multimodality therapy of the examinees of the Ginkgo Biloba extract exerts a positive effect on the IHD clinical manifestations and reveals an antiischemic effect.

**Key words:** chronic heart failure, chronic noncalculous cholecystitis, Ginkgo Biloba extract, treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. С.В. Білецький

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 24-27

Надійшла до редакції 25.01.2012 року

УДК 616.36-004-085.275

*О.І. Волошин, В.П. Присяжнюк, В.В. Вівсяник, Н.Д. Павлюкович*

## ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ «ВІТА-МЕЛАТОНІН» У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ НЕВІРУСНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У результаті проведеного лікування у хворих на цироз печінки, яким додатково до основного лікування призначали віта-мелатонін, спостерігали прискорений регрес проявів астено-вегетативного синдрому, зменшення часу, потрібного для засипання ввечері, покращення якості та тривалості нічного сну, зниження кількості нічних пробуджень, що відбувалося на тлі ефективного відновлення активності антиоксидант-

них систем крові. На амбулаторно-поліклінічному етапі спостереження їм притаманна тенденція до зменшення потреби в повторній госпіталізації в найближчі 6 та 12 місяців після проведеного лікування, довший період компенсації цирозу печінки, зменшення тривалості повторного стаціонарного лікування.

**Ключові слова:** цироз печінки, лікування, «Віта-мелатонін».

**Вступ.** Останнім часом увагу науковців та практичних лікарів привертає клінічне застосування гормону шишкоподібної залози – мелатоніну [4, 10, 13, 15]. Окрім шишкоподібної залози виявлено, що мелатонін також синтезується в шлунково-кишковому тракті [14]. Донині встановлено, що мелатонін регулює циркадні ритми організму людини, підвищує розумову та фізичну працездатність, зменшує прояви стресових реакцій, виявляє антиоксидантну та імуномодулюючу дію, стабілізує клітинні оболонки, нормалізує проникність судинної стінки і збільшує її стійкість до ушкоджуючих чинників, покращує капілярну мікроциркуляцію [12]. R.T. Hong [et al.] в експерименті на щурах встановили гепатопротекторні властивості мелатоніну при токсичному ушкодженні печінки [9]. G. Tahan [et al.] експериментально довели захисні властивості препарату при холестатичних ураженнях печінки [11]. У хворих на цироз печінки (ЦП) частими є прояви астено-вегетативного синдрому [7], зокрема розлади нічного сну, які також потребують додаткового призначення мелатоніну.

**Мета дослідження.** Вивчити динаміку змін антиоксидантних, біохімічних та цитокінових параметрів крові під впливом комплексного лікування хворих на ЦП невірусного походження з включенням віта-мелатоніну та проаналізувати віддалені наслідки за такого підходу.

**Матеріал і методи.** В основу клінічних досліджень лягли спостереження за 42 хворими на ЦП віком від 30 до 80 ( $54,2 \pm 10,0$ ) років. Серед обстежених осіб переважали чоловіки – 29 (69,0 %). Тривалість захворювання з моменту встановлення діагнозу ЦП становила від одного до п'яти років. Переважним етіологічним чинником розвитку ЦП у 31 (74,0 %) обстеженого пацієнта було тривале зловживання спиртними напоями поряд із неповноцінним, збідненим білками і вітамінами харчуванням; у 4 (9,5 %) осіб – тривалий контакт із гепатотоксичними промисловими чинниками; а в 7 (16,5 %) пацієнтів – спостерігалося поєднання впливу промислових токсичних речовин із тривалим зловживанням алкоголю.

Згідно з отриманим лікуванням пацієнти розподілені на дві групи. В основі лікувальної тактики були ліжковий режим на період декомпенсації та дієта № 5/5а з корекціями і доповненнями залежно від наявності супутньої патології. Усім пацієнтам проводили загальноприйнятну базову терапію згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1051 від 28.12.2009 «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю» [5].

Серед хворих на ЦП досить частими були прояви астено-вегетативного синдрому, зокрема 22 пацієнти, які склали основну групу, скаржилися на утруднення засипання ввечері, поверхневий неглибокий сон упродовж ночі з частими пробудженнями. Таким пацієнтам додатково до базової терапії призначали віта-мелатонін (ЗАТ «Київський вітамінний завод», Україна, реєстраційне посвідчення № UA/7898/01/01) дозою 0,006 г (2 таблетки) за 30 хвилин до сну впродовж перших 5-7 днів перебування в стаціонарі з подальшим зменшенням дози до 0,003 г (1 таблетка) упродовж 14-16 днів.

Групою порівняння були 20 хворих на ЦП невірусного походження, які отримували загальноприйнятне базове лікування. Ефективність лікування у всіх осіб оцінювали на 14-16-у добу. Контрольну групу склали 30 практично здорових волонтерів, репрезентативних за віком та статтю до обстежених пацієнтів.

Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноприйнятний комплекс клінічно-лабораторних та інструментальних методів дослідження. Біохімічні дослідження крові проводилися на біохімічних аналізаторах Ultra-906 фірми «KONE» (Фінляндія) та Ascent-200 фірми «Cormay S.A.» (Польща) за допомогою стандартних реактивів та методик. Спектр показників біохімічного дослідження крові включав: загальний білірубін та його фракції, холестерин, тригліцериди, сечова кислота, загальний білок та альбумін, сечовина та креатинін, активність ферментів крові (аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лактатдегідрогенази

(ЛДГ), гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ)), іонограму.

Активність процесів вільнорадикального окиснення визначали спектрофотометричним методом за вмістом у крові реакційних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реакційних продуктів) [2]. Досліджували вміст відновленого глутатіону (ВГ) у крові за методом О.В. Травіної [6], також проводили визначення активностей каталази – за методом М.А. Корольюк та співавт. [3], глутатіонпероксидази (ГП) – за методикою І.В. Геруша, Н.П. Григор'євої, І.Ф. Мецишена [1] та глутатіон-S-трансферази (Г-S-T) – за методом Habig H.W. et al. [8].

Визначення активності прозапальної цитокінової ланки імунної системи проводили, досліджуючи фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) із використанням набору реактивів ("Diaclone", Франція) за допомогою імуноферментного аналізатора "Statfax 303+" (США).

Контроль результатів лікування проводили через 6 та 12 місяців шляхом опитування, об'єктивного обстеження пацієнтів та проведення контрольного біохімічного дослідження крові, з урахуванням динаміки перебігу хвороби, необхідності та об'єму комплексу лікувальних препаратів, тривалості їх застосування.

**Результати дослідження та їх обговорення.**  
Встановлено, що хворі, яким додатково до основ-

ного лікування призначали віта-мелатонін, відзначали покращання самопочуття в більш ранні періоди (на 2-3 дні), ніж пацієнти групи порівняння. Зазначене виражалось в помітнішому регресі проявів астено-вегетативного синдрому, зменшенні часу, потрібного для засипання ввечері, покращенні якості та тривалості нічного сну, зниженні кількості нічних пробуджень.

Динаміка змін біохімічних показників крові, які відображають процеси цитолізу, запалення та холестазу в паренхімі печінки є загальноприйнятими критеріями ефективності лікування хворих на хронічні дифузні захворювання печінки, зокрема ЦП. У нашому дослідженні достовірне зниження концентрації загального та прямого білірубіну, активності ГГТП упродовж лікування спостерігали в осіб обох груп (табл. 1). Клінічно зазначене проявлялось у швидшому регресі іктеричності шкірних покривів та слизових оболонок, зменшенні проявів інтоксикаційного синдрому та холестазу з нормалізацією відтоку жовчі. Проте навіть після проведеного двотижневого лікування концентрація загального та прямого білірубіну в крові частини з обстежених пацієнтів була вищою за такі в практично здорових осіб. В обстежених пацієнтів також спостерігалася тенденція до зниження активності АсАТ та АлАТ, які після лікування все ж були вищими порівняно з контрольними показниками (табл. 1), що вказує на



Рис. 1. Динаміка вмісту фактора некрозу пухлин- $\alpha$  у крові хворих на цироз печінки невірусного походження впродовж лікування

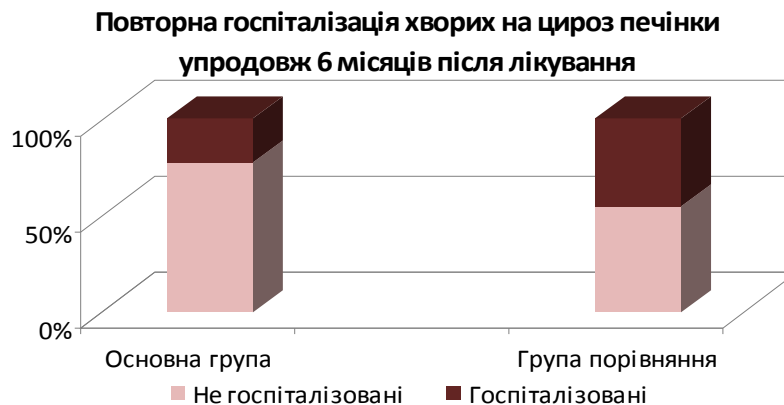


Рис. 2. Повторна госпіталізація хворих на цироз печінки впродовж 6 місяців після лікування

## Повторна госпіталізація хворих на цироз печінки

упродовж 12 місяців після лікування

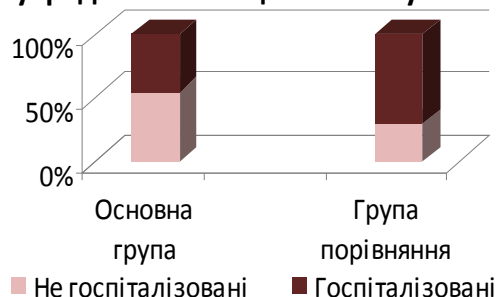


Рис. 3. Повторна госпіталізація хворих на цироз печінки впродовж 12 місяців після лікування

необхідність продовження лікування таких осіб на амбулаторно-поліклінічному етапі.

Активність каталази крові достовірно зростала після лікування в пацієнтів, які приймали віта-мелатонін, у середньому на 26,4 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з такою до лікування (табл. 2). У групі порівняння достовірного зростання активності каталази впродовж проведеного лікування не спостерігали. Варто зазначити, що в пацієнтів із поєднаною токсичною та алкогольною етіологією захворювання концентрація ферменту після закінчення стаціонарного лікування відновлювалася недостатньо, що вказує на необхідність подальшого застосування антиоксидантної терапії в таких осіб на амбулаторному та поліклінічному етапах.

Достовірне зростання концентрації ВГ впродовж лікування спостерігалось у групі хворих, які отримували віта-мелатонін. У таких осіб вміст ВГ після лікування був вищим на 41,1 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з показниками до лікування (табл. 2). У пацієнтів цієї групи такі зміни поєднувалися зі зниженням концентрації загального білірубину та його фракцій і зменшенням активності ГГТП. У групі порівняння концентрація ВГ після проведеного лікування мала лише тенденцію до зростання.

Достовірне зниження активності ГП впродовж лікування спостерігали в пацієнтів обох досліджуваних груп: у групі порівняння її активність знижувалася на 23,9 % ( $p < 0,05$ ), в основній групі – на 25,9 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Отже, у хворих, які додатково приймали віта-мелатонін, зниження активності ГП поєднувалося зі зменшенням концентрації загального та прямого білірубину та зниженням активності ГГТП у крові.

Активність Г-S-T впродовж лікування достовірно знижувалась у крові пацієнтів основної групи – у 2,6 рази ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів групи порівняння таке зменшення відбулося на 66,0 % порівняно з показниками активності ферменту до лікування із достовірністю, близькою до статистично вагової ( $p = 0,054$ ). Активність Г-S-T після проведеного лікування у пацієнтів обох груп зіставима з такою у групі практично здорових осіб (табл. 2).

Зниження концентрації церулоплазміну в плазмі крові хворих, які додатково до основного

лікування приймали віта-мелатонін відбувалось на 19,4 % ( $p < 0,05$ ) і досягала рівня церулоплазміну в крові у практично здорових осіб. У пацієнтів групи порівняння зменшення концентрації церулоплазміну впродовж лікування не було вірогідним (табл. 2).

Вміст ТБК-реакційних продуктів був підвищений у крові всіх хворих на ЦП порівняно з таким у осіб групи контролю. У групі пацієнтів, які додатково до основного лікування приймали віта-мелатонін, спостерігали вірогідне зниження концентрації ТБК-реакційних продуктів на 15,5 % ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів групи порівняння вірогідного зниження концентрації ТБК-реакційних продуктів після лікування не відзначали (табл. 2).

Упродовж проведеного лікування вміст TNF- $\alpha$  вірогідно знижувався у крові хворих основної групи на 64,3 % ( $p < 0,05$ ). Достовірного зниження рівня цитокіну в пацієнтів групи порівняння не виявлено (рис. 1). Зниження концентрації TNF- $\alpha$  у пацієнтів основної групи поєднувалось із вірогідним зменшенням концентрації загального білірубину та його фракцій, зниженням активності ГГТП, що клінічно супроводжувалося зменшенням проявів жовтяниці, інтоксикаційного синдрому та холестази. Такі біохімічні зміни відповідали клінічній картині хворих, які відзначали покращання загального самопочуття, зменшення інтенсивності головного болю та диспепсичних розладів впродовж лікування.

На амбулаторно-поліклінічному етапі пацієнти при найменших ознаках погіршення стану здоров'я у зв'язку з ЦП відповідно до принципу "за потребою" вживали віта-мелатонін тривалістю 12-16 днів на тлі рекомендованого Наказом МОЗ України № 1051 від 28.12.2009 прийому гепатопротекторів.

З-поміж 20 пацієнтів групи порівняння у перші шість місяців після проведеного лікування дев'ять осіб (45,0 % від кількості пацієнтів у групі) потребували повторної госпіталізації, до 12 місяців їхня кількість становила 14 осіб, що становило 70,0 % від загальної кількості хворих у групі (рис. 2 та рис. 3). Середня тривалість ремісії у пацієнтів цієї групи становила  $6,95 \pm 1,12$  місяця.

Таблиця 1

## Вміст деяких показників біохімічного аналізу крові у хворих на цироз печінки в динаміці лікування (M±m, n, p)

Показники	ПЗО n = 30	Група порівняння (n = 20)		Основна група (n = 22)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Білрубін загальний, мкмоль/л	12,08±1,44	47,87±6,51*	33,88±4,01*/*****	37,88±6,23*	31,63±3,94*/*****
Білрубін прямий, мкмоль/л	3,77±0,38	12,28±1,74**	9,35±0,88*/*****	12,50±2,51*	9,53±1,30*/*****
АсАТ, ОД/л	23,07±1,79	70,35±7,32*	64,33±9,01*	66,33±8,24*	55,40±5,56*
АлАТ, ОД/л	21,59±2,43	45,17±5,80*	38,50±4,13*	42,21±3,98*	37,81±5,21**
ЛДГ (заг.), Од/л	335,37±19,64	411,30±29,78	401,64±42,80	436,95±36,64***	420,69±43,86
ЛФ, Од/л	68,25±2,97	117,88±19,04*	114,08±22,16**	128,41±21,45**	120,42±19,26**
ГГТЩ, Од/л	25,11±2,62	113,11±17,87*	70,64±12,78*/*****	136,75±14,86*	100,08±12,18*/*****

Примітка. ПЗО – практично здорові особи; \* – вірогідність відмінностей (p<0,001) порівняно з показниками в групі практично здорових осіб; \*\* – вірогідність відмінностей (p<0,01) порівняно з показниками в групі практично здорових осіб; \*\*\* – вірогідність відмінностей (p<0,05) порівняно з показниками в групі практично здорових осіб; \*\*\*\* – вірогідність відмінностей (p<0,01) між показниками до і після лікування; \*\*\*\*\* – вірогідність відмінностей (p<0,05) між показниками до і після лікування

Таблиця 2

## Показники протирадикального захисту та вміст молекулярних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів у крові хворих на цироз печінки в динаміці лікування (M±m, n, p)

Показники	ПЗО (n=30)	Група порівняння (n=20)		Основна група (n=22)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Каталаза, мкмоль/хв*л	15,86±0,65	10,73±0,92*	11,56±1,45**	11,45±1,18**	14,47±0,76*****
Глуататіон відновлений, ммоль/л	1,18±0,05	0,85±0,08**	1,01±0,12	0,73±0,06*	1,03±0,05*****
Глуатіонпероксидаза, нмоль/хв*мг гемоглобіну	74,27±10,27	114,95±9,93***	92,78±9,82*****	115,92±9,17**	92,08±8,87*****
Глуатіон-S-трансфераза, нмоль/хв*мг білка	12,23±1,22	23,21±2,90***	13,98±1,58	28,41±2,79*	10,92±1,35*****
ТБК-реакційні продукти еритроцитів, мкмоль/л	13,95±0,30	15,21±0,99	14,51±0,87	16,02±0,65***	13,87±0,75*****

Примітка. ПЗО – практично здорові особи; \* – вірогідність відмінностей (p<0,001) порівняно з показниками в групі практично здорових осіб; \*\* – вірогідність відмінностей (p<0,01) порівняно з показниками в групі практично здорових осіб; \*\*\* – вірогідність відмінностей (p<0,05) порівняно з показниками в групі практично здорових осіб; \*\*\*\* – вірогідність відмінностей (p<0,01) між показниками до і після лікування; \*\*\*\*\* – вірогідність відмінностей (p<0,05) між показниками до і після лікування

У групі з 22 пацієнтів, які разом з основним лікуванням приймали віта-мелатонін, у перші шість місяців після лікування повторно госпіталізовані п'ять осіб, що становило 22,7 % від кількості хворих у групі. У період до 12 місяців повторно пройшли стаціонарний курс лікування 10 пацієнтів (45,5 % від кількості хворих у групі) (рис. 2 та рис. 3). Середня тривалість періоду ремісії у хворих цієї групи складала  $9,41 \pm 0,72$  місяця.

Для пацієнтів основної групи властива тенденція до зменшення тривалості госпіталізації при повторному лікуванні в стаціонарі ( $13,42 \pm 0,97$  ліжко-дня) порівняно з такою у хворих групи порівняння ( $14,75 \pm 0,71$  ліжко-дня). Пацієнти, яким призначали віта-мелатонін, при черговому надходженні до стаціонару відзначали зменшення проявів астено-вегетативного синдрому, вони рідше скаржилися на порушення якості та тривалості нічного сну. При однакових чи близьких ступенях активності та тяжкості ЦП у хворих молодого віку спостерігали кращі віддалені результати лікування порівняно з пацієнтами старших вікових груп, особливо літнього віку.

### Висновки

1. У хворих, яким додатково до основного лікування призначали віта-мелатонін, спостерігали швидший регрес проявів астено-вегетативного синдрому, зменшення часу, потрібного для засипання ввечері, покращення якості та тривалості нічного сну, зниженні кількості нічних пробуджень.

2. У таких осіб упродовж двох тижнів стаціонарного лікування ефективніше відновлювалася активність антиоксидантних систем крові.

3. На амбулаторно-поліклінічному етапі лікування в пацієнтів, які додатково до основного лікування отримували віта-мелатонін, спостерігали тенденцію до зменшення потреби в повторній госпіталізації в найближчі 6 та 12 місяців після проведеного лікування, довший період компенсації цирозу печінки, зменшення тривалості повторного стаціонарного лікування.

### Література

1. Геруш І.В. Стан глутатіонової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настойки ехінацеї пурпурової / І.В. Геруш, І.Ф. Мещишен // Вісн. пробл. біол. та мед. – 1998. – № 7. – С. 10-15.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – Минск: Интерпрессервис, 2003. – 275 с.
3. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1998. – № 1. – С. 16-19.

4. Мещишен І.Ф. Мелатонін: обмін та механізм дії / І.Ф.Мещишен, В.П. Пішак, І.І. Заморський // Бук. мед. вісник. – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 4-11.
5. Наказ МОЗ України №1051 від 28.12.2009 “Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю (Із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 794 від 21.09.2010)” / МОЗ. – К.: МОЗ, 2009. – (Нормативний документ МОЗ України).
6. Травина О.В. Руководство по биохимическим методам исследования / О.В. Травина. – М.: Медгиз, 1995. – 256 с.
7. Depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C are correlated with elevated plasma levels of interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  / J.M. Loftis, M. Huckans, S. Ruimy [et al.] // Neuroscience Lett. – 2008. – № 3. – P. 264-268.
8. Habig H.W. Glutathione-S-Transferases / H.W. Habig, M.J. Pabst, W.B. Jacoby // J. of Biological Chemistry. – 1974. – Vol. 249, № 22. – P. 7130-7139.
9. Hong R.T. Melatonin ameliorates experimental hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats / R.T. Hong, J.M. Xu, Q. Mei // World J. of Gastroenterology. – 2009. – Vol. 15. – P. 1452-1458.
10. Kunduzova O.R. Prevention of apoptotic and necrotic cell death, caspase-3 activation, and renal dysfunction by melatonin after ischemia/reperfusion / O.R. Kunduzova, G. Escourrou, M.H. Seguelas // FASEB Journal. – 2003. – Vol. 17, № 8. – P. 872-874.
11. Melatonin ameliorates liver fibrosis induced by bile-duct ligation in rats / G. Tahan, A. Hakan, A. Fatih [et al.] // Canadian J. of Surgery. – 2010. – Vol. 53. – P. 313-318.
12. Melatonin protects against transient focal cerebral ischemia in both reproductively active and estrogen-deficient female rats: the impact of circulating estrogen on its hormetic dose-response / S.H. Tai, Y.C. Hung, E.J. Lee [et. al] // J. of Pineal Research. – 2011. – № 1. – P. 32-35.
13. Melatonin protects steatotic and nonsteatotic liver grafts against cold ischemia and reperfusion injury / M.A. Zaouali, R.J. Reiter, S. Padriisa-Altes [et al.] // J. of Pineal Research. – 2010. – № 10. – P. 124-126.
14. Redfeln P. Chronotherapeutics / P. Redfeln. – London, Pharmaceutical Press, 2004. – 426 p.
15. Reiter R.J. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation / R.J. Reiter, J.R. Calvo, M. Karbownik // Annals of New York Academy of Science. – 2000. – Vol. 917. – P. 376-386.



**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА "ВИТА-МЕЛАТОНИН" В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ НЕВИРУСНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ***А.И. Волошин, В.П. Присяжнюк, В.В. Вівсянник, Н.Д. Павлюкович*

**Резюме.** В результате проведенного лечения у больных циррозом печени, которым дополнительно к основному лечению назначали вита-мелатонин, наблюдали ускоренный регресс проявлений астено-вегетативного синдрома, уменьшение времени, требуемого для засыпания вечером, улучшение качества и продолжительности ночного сна, снижение количества ночных пробуждений, что происходило на фоне эффективного восстановления активности антиоксидантных систем крови. На амбулаторно-поликлиническом этапе наблюдения им была свойственна тенденция к уменьшению необходимости в повторной госпитализации в ближайшие 6 и 12 месяцев после проведенного лечения, более длительный период компенсации цирроза печени, уменьшение длительности повторного стационарного лечения.

**Ключевые слова:** цирроз печени, лечение, «Вита-мелатонин».

**EXPERIENCE OF USING OF "VITA-MELATONIN" IN THE MULTIMODALITY TREATMENT OF PATIENTS WITH NONVIRAL LIVER CIRRHOSIS***O.I. Voloshyn, V.P. Prisyazhniuk, V.V. Vivsiannyk, N.D. Pavliukovych*

**Abstract.** Melatonin showing an antioxidant, immune-modulating chronosynchronizing and membrane-stabilizing activities, is a potentially useful medication in the multimodality treatment of patients with liver cirrhosis.

**The aim of the study** was to investigate the dynamics of the antioxidant, biochemical and cytokine blood parameters under the influence of combined treatment of patients with nonviral liver cirrhosis with the inclusion of Vita-melatonin and analyze short-term and long-term consequences of this approach.

**Material and methods.** The clinical study was based on the observation of 42 patients with nonviral liver cirrhosis aged 30 to 80 (54,2±10,0) years, whom in addition to basic treatment Vita-melatonin was prescribed. All examined patients underwent comprehensive clinical and laboratory examinations which included identifying the biochemical blood parameters, the activity of the pro-and antioxidant systems and a research of tumor necrosis factor- $\alpha$  blood level before and after the treatment.

**Results.** As a result of treatment of patients with liver cirrhosis, whom, in addition to basic therapy Vita-melatonin was prescribed a regression of the manifestations of astheno-vegetative syndrome, reducing the time required for falling asleep at night, improving the quality and the duration of nocturnal sleep, a decrease of the number of night awakenings were observed, that was realized on the basis of effective restoration of the blood antioxidant activity. These patients were characterized by a tendency to reduce the need for repeated hospitalization within the next 6 and 12 months after the treatment, a longer period of compensation of liver cirrhosis, reducing the duration of re-hospitalization.

**Conclusion.** Vita-melatonin in the multimodality therapy of patients with nonviral liver cirrhosis is an effective medication, which improves the short-term and long-term results of such treatment.

**Key words:** liver cirrhosis, Vita-melatonin treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 28-33

Надійшла до редакції 09.02.2012 року

УДК 616.314-089.23

*В.П. Гавалешко, С.В. Цибульський, Х.Ю. Манюх***ЗАЛЕЖНІСТЬ ГЕОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ОПОРНИХ ЗУБІВ ВІД ЇХ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ НАЛЕЖНОСТІ І ПОЛОЖЕННЯ В ЗУБНІЙ ДУЗІ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Доведена залежність геометричних параметрів опорних зубів від їх функціональної належності і положення в зубній дузі при виготовленні мостоподібних протезів. Результати дослідження можуть бути успішно застосовані при клінічному і рентгенологічному аналізі зубних рядів пацієнтів, що потребують ортопедичного лікування, а також при графічному відобра-

женні отриманих у клініці результатів на одонтопародонтограмі. Останнє дозволить планувати конструкцію зубного протеза з урахуванням індивідуальної висоти коронки і кореня опорних зубів.

**Ключові слова:** геометричні параметри опорних зубів, мостоподібний протез, функціональна належність зубів, зубна дуга.

**Вступ.** Ортопедичне лікування включених дефектів зубного ряду мостоподібними зубними протезами з опорою на природні зуби дозволяє не лише ефективно відновлювати естетичну і жувальну функції зубних рядів, нормалізувати мовлення, але і повертає пацієнтам відчуття комфорту, упевненості в прийманні їжі. Однією з переваг мостоподібного зубного протеза є те, що він передбачає і дає можливість сполучати в одній конструкції декілька опор, нерівнозначних функціонально-орієнтованих груп зубів. Для вибору конструкції протеза принципово важливим є якісна характеристика його опор, їх стійкості, кількості, локалізація дефекту в зубній дузі, співвідношення коронкової і кореневої частин зуба, параметрів лінійних розмірів між подовжніми осями опорних елементів на оклюзійному, альвеолярному і верхівковому рівнях [3, 5, 7]. І це ще не весь перелік умов, які мають бути дотримані лікарем при визначенні показань до протезування включених дефектів зубного ряду в його бічних відділах, а також при виборі конструкції майбутнього протеза. Дуже важливо забезпечити щадний режим функціонування системи – «протез-протезне ложе», інакше в ній виникають несприятливе напруження і біологічні реакції, що призводять до переважанення пародонта опорних зубів або імплантатів [2, 5].

Особливо несприятлива для опорного зуба дія горизонтальних сил жувального навантаження (спрямованих не по осі зуба), надмірних за величиною, напрямом і тривалістю дії [3].

У зв'язку з цим, можна виділити декілька основних умов, що забезпечують адекватне функціонування опорних зубів і мостоподібного протеза, що об'єднує їх: оптимальне співвідношення між величиною коронки і кореня зуба, між лінійними параметрами висоти опорного зуба і протяжністю включеного дефекту зубного ряду; співвідношення лінійних розмірів між подовжніми осями опорних зубів на різних рівнях коронки і кореня; адекватна за величиною, напрямом і тривалістю дії жувальне навантаження; максимально вигідний напрям і точка прикладення сили жувального навантаження; функціональний стан зубів антагоністів [4]. Але беззаперечне значення ма-

ють лінійні параметри висоти опорних зубів залежно від їх функціональної належності і положення в зубній дузі.

**Мета дослідження.** Вивчити лінійні параметри висоти коронок бічних зубів на основі аналізу бічних фрагментів ортопантомограм.

**Матеріал і методи.** Проаналізовано 125 бічних фрагментів ортопантомограм в основній (робочій) групі і таку ж кількість у контрольній групі пацієнтів віком від 20 до 45 років, по 32 відповідно, на кожній з чотирьох бічних сторін. При цьому вивчали лінійні параметри висоти коронки, кореня й усього ікла, другого премолара і другого моляра (рис.). Вимір лінійних параметрів висоти коронок бічних зубів і його фрагментів (коронки, кореня) здійснювали за методикою «Аналіз площі і розмірів зубощелепної системи за даними ортопантомографії і комп'ютерної томографії з використанням програмних засобів персонального комп'ютера» [1]. Вивчення лінійних розмірів висоти опорних зубів здійснювали за трьома параметрами: висота опорного зуба (від верхівки кореня до оклюзійної поверхні); висота кореня зуба (від верхівки кореня до верхівки міжзубної перегородки або альвеолярного гребеня); висота коронки зуба (від верхівки міжзубної перегородки або альвеолярного гребеня до оклюзійної поверхні).

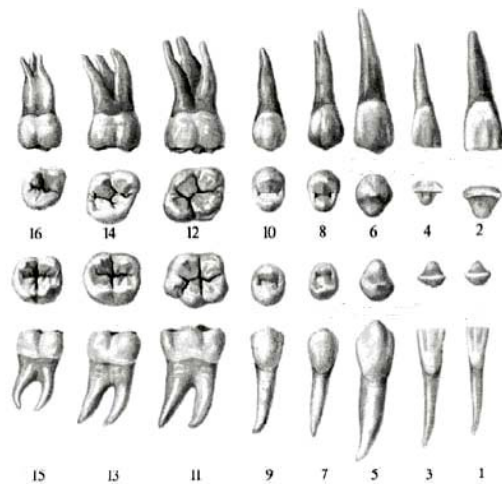


Рис. Лінійні параметри висоти коронки і кореня постійних зубів верхньої та нижньої щелеп

**Результати дослідження та їх обговорення.** За верхівку багатокореневого зуба приймали усереднену точку між коренями зуба. Як контроль були вивчені, за наведеними вище параметрами аналогічні фрагменти бічних відділів ортопантомограм пацієнтів віком від 20 до 45 років, що не протезувалися раніше і що не мають порушення безперервності зубного ряду між іклом, другим премоляром і моляром. Отримані результати представлені в таблиці 1.

У результаті аналізу отриманих даних нами встановлено, що лінійні параметри висоти коренів і в цілому бічних зубів істотно не відрізняються між правою і лівою сторонами зубного ряду верхньої і нижньої щелеп, у робочій і контрольній групах. Проте висота коронки ікла і другого премоляра в робочій групі достовірно біль-

ше ( $P < 0.01$  при  $t = 2.37$  для ікла і  $P < 0.001$  при  $t = 3.29$  для премоляра), ніж аналогічний параметр у контрольній групі. Висота коронки другого моляра в робочій групі істотно не відрізняється від такої в контролі. Середні дані цих параметрів наведені в таблиці 2.

Також виявлені достовірні відмінності між висотою кореня ікла, другого премоляра і другого моляра в робочій і контрольній групах. Корінь ікла достовірно більше, ніж корінь премоляра і моляра. Достовірні відмінності також отримані при порівнянні висоти бічних зубів. Так, ікло було більше, ніж другий премоляр і моляр, а премоляр істотно не відрізнявся від моляра. Істотних відмінностей висоти коронки ікла, премоляра і моляра в робочій і контрольній групах не виявлено (табл. 3).

Таблиця 1

**Показники лінійних розмірів висоти (Н) коронки, кореня і в цілому опорного зуба залежно від його функціональної потреби, а також розташування в зубній дузі в робочій і контрольних групах**

Група \ Показник		Н кореня		
		ікло	2-премоляр	2-моляр
Робоча	1	11,37±0,25	0,93±0,21	8,89±0,23
	2	10,72±0,35	9,53±0,22	8,79±0,15
	3	10,80±0,41	9,70±0,29	8,87±0,21
	4	10,73±0,29	9,76±0,30	8,96±0,24
Контрольна	1	12,02±0,26	9,73±0,17	8,92±0,17
	2	11,55±0,26	9,52±0,18	9,13±0,12
	3	11,27±0,28	10,40±0,62	9,43±0,20
	4	11,26±0,31	9,90±0,20	9,23±0,22
Група \ Показник		Н коронки		
		ікло	2-премоляр	2-моляр
Робоча	1	7,49±0,18	7,22±0,18	7,19±0,18
	2	7,22±0,24	6,95±0,18	6,99±0,16
	3	6,82±0,15	6,82±0,15	8,19±1,45
	4	6,96±0,14	6,79±0,14	6,75±0,32
Контрольна	1	6,58±0,08	6,32±0,06	7,69±1,46
	2	6,74±0,11	6,29±0,12	6,22±0,12
	3	6,65±0,13	6,32±0,13	6,35±0,12
	4	6,53±0,12	6,35±0,10	6,16±0,10
Група \ Показник		Н зуба		
		ікло	2-премоляр	2-моляр
Робоча	1	18,86±0,33	17,15±0,34	16,08±0,30
	2	17,94±0,49	16,48±0,34	15,78±0,23
	3	17,62±0,48	16,48±0,37	17,06±1,46
	4	17,69±0,34	16,59±0,36	15,72±0,32
Контрольна	1	18,60±0,31	16,06±0,20	16,61±1,46
	2	18,29±0,31	15,82±0,25	15,35±0,19
	3	17,92±0,35	16,75±0,29	15,78±0,25
	4	17,79±0,37	16,22±0,24	15,39±0,29

Примітка. 1, 2, 3, 4 – групи зубів, відповідно до міжнародної класифікації

Таблиця 2

Дані порівняльного аналізу середніх показників лінійних розмірів висоти (Н) коронки, кореня і в цілому зуба залежно від його функціональної потреби в робочій і контрольній групах із урахуванням критерію t-Стюдента

Група	Показник	Н кореня		
		Ікло	2-премоляр	2-моляр
Робоча		10,91±0,32	9,73±0,25	8,88±0,21
Контрольна		11,52±0,28	9,89±0,20	9,18±0,18
t-Стюдента		1,46 P>0,1	0,49 P>0,1	1,09 P>0,1
Група	Показник	Н коронки		
		Ікло	2-премоляр	2-моляр
Робоча		7,12±0,18	6,95±0,16	7,28±0,53
Контрольна		6,63±0,11	6,32±0,10	6,61±0,45
t-Стюдента		2,379 P<0,01	3,291 P<0,001	0,973 P<0,1
Група	Показник	Н зуба		
		Ікло	2-премоляр	2-моляр
Робоча		18,03±0,41	16,68±0,35	16,16±0,58
Контрольна		18,15±0,34	16,21±0,24	15,78±0,55
t-Стюдента		0,233 P>0,1	1,088 P>0,1	0,475 P>0,1

Таблиця 3

Дані порівняльної оцінки показників (з табл. 2) лінійних розмірів висоти коронки, кореня, а також у цілому бокових зубів

Порівняльні показники	Результати порівняння	Відмінності
Н кореня (3) і Н кореня (5) у робочій групі: у контролі:	Н кореня (3) > Н кореня (5)	p<0,001 при t=3,53 p<0,001 при t=5,82
Н кореня (3) і Н кореня (7) у робочій групі: у контролі:	Н кореня (3) > Н кореня (7)	p<0,001 при t=27,90 p<0,001 при t=7,90
Н кореня (5) і Н кореня (7) у робочій групі: у контролі:	Н кореня (5) > Н кореня (7)	p<0,001 при t=3,10 p<0,001 при t=3,19
Н коронки (3) і Н коронки (5) у робочій групі: у контролі:	недостовірно	p>0,01 p>0,01
Н коронки (3) і Н коронки (7) у робочій групі: у контролі:	недостовірно	p>0,01 p>0,01
Н коронки (5) і Н коронки (7) у робочій групі: у контролі:	недостовірно	p>0,01 p>0,01
Н (3) і Н (5) у робочій групі: у контролі:	Н (3) > Н (5)	p<0,01 при t=2,80 p<0,001 при t=5,09
Н (3) і Н (7) у робочій групі: у контролі:	Н (3) > Н (7)	p<0,01 при t=3,21 p<0,001 при t=4,60
Н (5) і Н (7) у робочій групі: у контролі:	недостовірно	p>0,01 p>0,01

Примітка. Н кореня (3) – висота кореня ікла; Н кореня (5) – висота кореня другого премоляра; Н кореня (7) – висота кореня другого моляра; Н коронки (3) – висота коронки ікла; Н коронки (5) – висота коронки другого премоляра; Н коронки (7) – висота коронки другого моляра; Н (3) – висота ікла; Н (5) – висота другого премоляра; Н (7) – висота другого моляра

Отримані результати дозволили нам на практиці застосувати розроблене раніше [2] теоретичне обґрунтування конструкції зубного протеза при дефектах зубного ряду в його бічних відділах. І тим самим запобігти можливим ускладненням і помилкам при користуванні незнімними мостоподібними і бюгельними протезами із замковою фіксацією.

#### Висновок

За даними бокових одонтопародонтограм і геометричних вимірювань доведена залежність індивідуальної висоти коронки, кореня опорних зубів, стану тканин пародонта на вибір і обґрунтування ортопедичних конструкцій.

**Перспективи подальших досліджень.** Дослідження можуть бути успішно застосовані при клінічному і рентгенологічному аналізі зубних рядів пацієнтів, що потребують ортопедичного лікування, а також при графічному відображенні отриманих у клініці результатів на одонтопародонтограмі. Останнє дозволить планувати конструкцію зубного протеза з урахуванням індивідуальної висоти коронки, кореня опорних зубів.

#### Література

1. Богданова Н.Г. Новые подходы к вопросам подготовки зубов к протезированию / Н.Г. Богданова, В.В. Горюнов // Панорама ортопедической стоматологии. – 2003. – № 1. – С. 8-12.

2. Заблоцкий Я.В. Новая философия ортопедического лечения включённых дефектов зубных рядов несъёмными протезами с использованием имплантатов / Я.В. Заблоцкий // Современная стоматол. – 2003. – № 2 (22). – С. 93-102.
3. Способ оценки адаптационно-компенсаторных возможностей опорно-удерживающего аппарата зубов / Б.П. Марков, К.А. Морозов, В.Ю. Кабанов [и др.] // Рос. стоматол. ж. – 2004. – № 6. – С. 13-15.
4. Ожоган З.Р. Ортопедическое лечение частичного отсутствия зубов съёмными мостовидными протезами с периодическим временем фиксации / З.Р. Ожоган // Современная стоматол. – 2001. – № 4 (16). – С. 87-89.
5. Павленко В.М. Подготовка зубов пациентов при протезировании несъёмными протезами / В.М. Павленко // Современная стоматол. – 2003. – № 1 (21). – С. 97-99.
6. Чуйко А.Н. Особенности биомеханики в стоматологии / А.Н. Чуйко, В.Е. Вовк. – Х.: Прапор, 2006. – 304 с.
7. Чумаченко Е.Н. Математическое моделирование напряженно-деформированного состояния зубных рядов / Е.Н. Чумаченко, С.Д. Арутюнов, И.Ю. Лебеденко. – М.: Изд-во МГМСУ, 2003. – 271 с.

### ЗАВИСИМОСТЬ ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ОПОРНЫХ ЗУБОВ ОТ ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ И ПОЛОЖЕНИЯ В ЗУБНОЙ ДУГЕ

*В.П. Гавалешко, С.В. Цыбульский, Х.Ю. Манюх*

**Резюме.** Доказана зависимость геометрических параметров опорных зубов от их функциональной принадлежности и положения в зубной дуге при изготовлении мостовидных протезов. Результаты исследования могут быть успешно применены при клиническом и рентгенологическом анализе зубных рядов пациентов, нуждающихся ортопедического лечения, а также при графическом отображении полученных в клинике результатов на одонтопародонтограмме. Последнее позволит планировать конструкцию зубного протеза с учетом индивидуальной высоты коронки и корня опорных зубов.

**Ключевые слова:** геометрические параметры опорных зубов, мостовидный протез, функциональная принадлежность зубов, зубная дуга.

### DEPENDENCE OF GEOMETRICAL PARAMETERS OF THE ABUTMENT TEETH ON THEIR FUNCTIONAL IDENTITY AND POSITION IN THE DENTAL ARCH

*V.P. Havaleshko, S.V. Tsybulskyi, H.Yu. Maniukh*

**Abstract.** A dependence of the geometric parameters of the abutment teeth on their functional identity and the position in the dental arch is corroborated when manufacturing dental bridges. The results of the research may be successfully applied in case of a clinical and roentgenological analysis of dentitions requiring orthopedic treatment, as well as in case of a graphic display of the results obtained at the clinic on an odontoparadontogram. The latter will enable to plan the construction of a dental prosthesis, taking into the individual height of the crown and root of the abutment teeth.

**Key words:** geometric parameters of abutments, dental bridge, functional dental identity, dental arch.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. Н.Б. Кузник

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 34-37

Надійшла до редакції 19.03.2012 року

УДК 615.331+579.83+579.22+616.34-008.8+616-092.9+547.462.3

Г.П. Гаморак

## АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ЛАКТОБАКТЕРИНУ СТОСОВНО ПАТОГЕННИХ ТА УМОВНО-ПАТОГЕННИХ ЕНТЕРОБАКТЕРІЙ ТА ІНШИХ МІКРООРГАНІЗМІВ, ЯКІ ФОРМУЮТЬ ДИСБАКТЕРІОЗ КИШЕЧНИКУ БІЛИХ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ АПЛІКАЦІЇ ІТАКОНОВОЇ КИСЛОТИ

Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме.** У роботі наведені результати вивчення антимікробної активності лактобактерину стосовно патогенних та умовно-патогенних ентеробактерій, стафілококів, дріжджоподібних грибів, які формують дисбактеріоз кишечника експериментальних тварин під впливом щоденних аплікацій на шкіру ітаконової кислоти протягом 20 днів. Лактобактерин проявляє високу антимікробну активність стосовно патогенних та умовно-патогенних ентеробактерій (*E. coli* Ну+, *E. coli*, *E. tarda*, *K. pneumoniae*), стафілококів і дріжджоподібних

грибів роду *Candida*, кількість яких суттєво зростає після 20-денної аплікації ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см<sup>2</sup> на непошкоджену шкіру експериментальних тварин, формуючи дисбактеріоз кишечника. Одержані результати *in vitro* дозволяють рекомендувати лактобактерин для корекції сформованого дисбактеріозу та профілактики його розвитку.

**Ключові слова:** лактобактерин, ентеробактерії, стафілококи, дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

**Вступ.** Нормальна мікрофлора хазяїна розглядається як специфічний мікробний орган, який чинить суттєвий вплив на структурно-функціональний стан внутрішніх органів, системи імунітету та процеси регуляції усіх життєво важливих функцій. При цьому макроорганізм є не лише поживним середовищем (персистенції) для екзогенної для нього мікрофлори. Перебуваючи у стані динамічної рівноваги з власними біоценозами, організм хазяїна є частиною мікроекологічної системи, причому мікробна складова цієї системи містить кількість прокаріотичних клітин, що значно перевищує сумарне число еукаріотичних клітин усіх інших органів і систем організму людини або тварин. Це засвідчує про величезну роль у життєдіяльності організму людини її мікророскопічних симбіотичних партнерів [1].

У попередніх роботах [2, 3, 4] показано, що 20-денна аплікація на непошкоджену шкіру білих щурів ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см<sup>2</sup> призводить до порушень мікробіоценозу вмісту порожнини і приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої і дистального відділу тонкої кишки експериментальних тварин за рахунок формування дефіциту автохтонних облигатних анаеробних бактерій та суттєвого зростання кількості патогенних та умовно-патогенних ентеробактерій, стафілококів, дріжджоподібних грибів роду *Candida* та інших умовно-патогенних мікроорганізмів. Показано, що самовідновлення мікробіоти цього біотопу проходить повільно. Для відновлення якісного і кількісного складу мікробіоти кишечника використовують пробіотики із представників ендогенної мікрофлори цього біотопу, яка проявляє високу антагоністичну активність. Тому перед використанням пробіотиків необхідно встановити антимікробну активність пробіотиків, які будуть використовуватися для корекції мікробіоценозу.

**Мета дослідження.** Встановити антимікробну активність лактобактерину стосовно патоген-

них (ентеротоксигенних ешерихій) та умовно-патогенних ентеробактерій, стафілококів, дріжджоподібних грибів роду *Candida in vitro* для виявлення можливості використання в лікуванні дисбактеріозу, спричиненого ітаконовою кислотою.

**Матеріал і методи.** У роботі використаний лактобактерин сухий, виробництва ФДУП «НВО Мікроген» МОЗ РФ, м. Перм. Сертифікат державної реєстрації № 82/08 300200000 від 19.03.2008, який зберігався за умов, вказаних у інструкції про застосування.

Як тест-штами були відібрані свіжовиділені штами ентеротоксигенних ешерихій та умовно-патогенних ентеробактерій (*E. coli*, *E. tarda*, *K. pneumoniae*), стафілококів і дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

Антимікробну активність лактобактерину визначали шляхом сумісного культивування в еквівалентних концентраціях лактобактерій і тест-мікробів у рідкому поживному середовищі МРС-4, оптимальному для росту і розмноження лактобацил.

Через певні проміжки культивування (через 24, 48, 72, 96 год і 7 діб) відбирали проби асоціативних культур. Із проб готували серійні десятикратні ( $10^{-2}$ - $10^{-10}$ ) розведення і з них робили посіви 0,01мл на тверде поживне середовище, розтираючи рівномірно на поверхні стерильним скляним шпателем. Після культивування посівів одержували колонії. Однотипні колонії підраховували для встановлення популяційного рівня. Ідентифікацію колоній здійснювали за морфологічними, тинкторіальними, культуральними і біохімічними властивостями [5, 6]. Враховуючи те, що в 1 мл середовища кількість мікроорганізмів досягає мільйонів мікробних клітин, для зручності викладу матеріалу і статистичного опрацювання використовували десятковий логарифм кількісного показника мікробіоти (lg КУО/мл).

Одержані цифрові результати досліджень опрацьовані за загальноприйнятими математич-

но-статистичними методами з використанням критерію Стьюдента. Статистичні розрахунки здійснювали в режимі програмного забезпечення на персональному комп'ютері IDM RC з використанням критерію (t) при нормальному розподіленні величин, що аналізуються. Різницю між порівнювальними величинами вважали вірогідною при  $P \leq 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Відомо, що два чи більше видів мікроорганізмів не можуть стабільно та, що дуже важливо, тривало існувати в одному біотопі, якщо їхня ніша сумісного проживання обмежена в просторі та при цьому вони мають ідентичні поживні потреби. У нашому випадку штучно змішані в еквівалентних кількостях два види – лактобацили та один із видів ентеробактерій, стафілокок і дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Виходячи з того, що вони не можуть тривалий час існувати, нами проводились експерименти протягом семи діб, вивчаючи популяційний рівень тест-мікроба через 24, 48, 72, 96 годин та сім діб. Результати вивчення чутливості патогенних та умовно-патогенних ентеробактерій до лактобактерину, залежно від періоду сумісного культивування, наведені в таблиці 1.

Патогенні та умовно-патогенні ешерихії, едвардсієли і клебсієли в поживному середовищі, оптимальному для лактобацил, швидко ростуть і розмножуються. Через 24 год їх популяційний рівень зростає на 41,3, 45,0, 42,7 % і на 56,4 % відповідно (на три і більше порядків). Популяційний рівень цих мікроорганізмів продовжує зростати на 52,8, 59,3, 47,1 % і на 65,2 % порівняно з вихідним популяційним рівнем і через 48 годин. Він продовжує зростати і протягом 72 год на 61,8, 62,0, 65,1 % і на 62,1 % відповідно. Але через 96 годин популяційний рівень не зростає і формується тенденція до зниження популяційного рівня цих мікроорганізмів і вже через сім діб настає зменшення кількості життєздатних патогенних і умовно-патогенних ентеробактерій. Таким чином, поживне середовище є досить прекрасним для росту і розмноження патогенних та умовно-патогенних ентеробактерій.

Сумісне культивування патогенних (*E.coli* Н1у+) та умовно-патогенних (*E. coli*, *E. tarda*, *K. pneumoniae*) із лактобацилами (*L. plantarum* 8P-A3, або *L. plantarum* 38, або *L. fermentum* 90T-C4, або *L. fermentum* 39) призводить до суттєвого зниження популяційного рівня ентеробактерій. Так, популяційний рівень ентеротоксигенних ешерихій через 24 год культивування за наявності лактобактерій знизився на 7,4 %, через 48 год – на 36,6 %, через 72 год – на 59,0 %, через 96 год – на 67,0 % та через сім діб – на 96,9 %. Більш суттєве зниження популяційного рівня відмічено у звичайних кишкових паличок. Уже через 24 год їх популяційний рівень знизився на 29,7 %, через 48 год – на 43,9 %, через 72 год – на 39,1 %, через 96 год – на 56,7 %, а через сім діб – на 58,9 %. Подібне зниження популяційного рівня встанов-

лено в едвардсієл на 28,8, 38,1, 60,5, 94,2 % і у 2 рази (2,1 раза) залежно від терміну дослідження, а також у клебсієл. Їх популяційний рівень через 24 год знизився на 23,5 %, через 48 год – на 39,0 %, через 72 год – на 58,9 %, через 96 год – на 70,9 % і через сім діб – на 88,9 %.

Таким чином, лактобацили характеризуються високою активністю щодо кислотоутворення, вираженим антагоністичним ефектом щодо патогенних та умовно-патогенних ентеробактерій, доброю виживаністю в біотопах із ентеробактеріями. Антимікробна активність лактобактерину реалізується за рахунок синтезу молочної кислоти, перекису водню, лізоциму, бактеріоцинів, які інгібують життєдіяльність патогенних і умовно-патогенних ентеробактерій. Встановлено надзвичайно широкий спектр синтезованих лактобацилами бактеріоцинів, лактоцинів, плантацину, курвацину, азидоцину, аміловорину, баварицину, казеїцину, сакацину і багато інших [1]. Все перераховане сприяє високій бактерицидній активності лактобактерину, який доцільно використовувати для деконтамінації із біотопів патогенних та умовно-патогенних ентеробактерій та корекції якісного і кількісного складу мікробіоти певного біотопу.

Результати вивчення впливу лактобактерину на ріст і розмноження стафілокока і дріжджоподібних грибів роду *Candida*, виділених від тварин, яким протягом 20 днів проводилась аплікація ітаконової кислоти на непошкоджену шкіру білих щурів у дозі 20 мг/см<sup>2</sup>, наведені в таблиці 2.

Показано, що стафілококи і дріжджоподібні гриби роду *Candida* в середовищі ростуть і розмножуються протягом перших 24, 48, 72, 96 годин. У подальшому (через сім діб) їх популяційний рівень не зростає або навіть знижується (*S. albicans*). Сумісне культивування золотистого стафілокока з лактобактерином призводить до зниження його популяційного рівня, яке залежить від періоду культивування. Так, через 24 год сумісного культивування лактобактерину і *S. aureus*, популяційний рівень останнього знижується на 8,7 %, а вже через 48 год – на 33,2 %, через 96 год – на 58,1 % та через сім діб – на 78,4 %. При сумісному культивуванні лактобактерину і дріжджоподібних грибів роду *Candida* популяційний рівень останніх також понижується вже через 24 год на 19,5 %, через 48 год – на 15,0 %, через 72 год – на 33,0 %, через 96 год – на 35,1 % та через сім діб на 64,0 %.

Таким чином, лактобактерин не тільки проявляє антимікробну активність стосовно патогенних та умовно-патогенних ентеробактерій, а також, що важливо, по відношенню до стафілококів і дріжджоподібних грибів роду *Candida*, популяційний рівень яких зростає при 20-денних аплікаціях на непошкоджену шкіру білих щурів ітаконової кислоти (одного з важливих компонентів сучасних миючих засобів) у дозі 20 мг/см<sup>2</sup>.

Таким чином, за даними табл. 1 і 2 лактобактерин може бути використаний для корекції порушеного мікробіоценозу за рахунок аплікації

Таблиця 1

Антимікробна активність лактобактериу стосовно патогенних та умовно-патогенних ентеробактерій *in vitro*

Термін дослідження	E. coli			E. coli Hly+			E. tarda			K. pneumoniae		
	К	Д	Р	К	Д	Р	К	Д	Р	К	Д	Р
Вихідні показники	7,03±0,02	7,08±0,02	> 0,05	7,02±0,04	7,09±0,04	> 0,05	7,03±0,02	7,03±0,02	> 0,05	6,99±0,03	6,99±0,03	> 0,05
Через 24 год культивування	10,19±0,05	5,46±0,03	< 0,001	9,92±0,06	6,60±0,02	< 0,001	10,03±0,02	5,46±0,04	< 0,001	10,93±0,06	5,66±0,05	< 0,001
	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001	
Через 48 год культивування	11,20±0,08	4,42±0,05	< 0,001	10,73±0,07	5,19±0,09	< 0,001	10,34±0,04	5,09±0,07	< 0,001	11,55±0,03	5,03±0,04	< 0,001
	< 0,001	< 0,01		< 0,01	< 0,001		< 0,01	< 0,05		< 0,01	< 0,001	
Через 72 год культивування	11,39±0,07	4,09±0,08	< 0,001	11,36±0,03	4,46±0,04	< 0,001	11,61±0,03	4,38±0,04	< 0,001	11,33±0,09	4,40±0,04	< 0,001
	> 0,05	< 0,01		< 0,01	< 0,001		< 0,001	< 0,01		< 0,05	< 0,05	
Через 96 год культивування	11,14±0,03	3,60±0,02	< 0,001	11,16±0,04	4,24±0,05	< 0,001	10,99±0,02	3,62±0,03	< 0,001	10,78±0,03	4,09±0,05	< 0,001
	< 0,05	< 0,01		< 0,05	< 0,05		< 0,001	< 0,001		< 0,01	< 0,01	
Через 7 діб культивування	10,04±0,07	3,56±0,05	< 0,001	9,76±0,09	3,60±0,03	< 0,001	10,36±0,05	3,40±0,02	< 0,001	10,31±0,02	3,70±0,04	< 0,001
	< 0,01	> 0,05		> 0,05	< 0,01		< 0,01	< 0,01		< 0,001	< 0,01	

Примітка. К – популяційний рівень культури через відповідний період культивування без пробіотика; Д – популяційні культури на середовищі, яке містить еквівалентну кількість лактобакте-  
риу; Р – порівняння з контрольними показниками



Таблиця 2

**Антимікробна активність лактобактерину стосовно стафілокока і дріжджоподібних грибів роду *Candida in vitro***

Термін дослідження	<i>S. aureus</i>			<i>C. albicans</i>		
	К	Д	Р	К	Д	Р
Вихідні показники популяційного рівня (в ІgКУО/мл)	7,10±0,02	7,10±0,02	>0,05	7,05±0,02	7,05±0,02	>0,05
Через 24 години культивування	8,49±0,07	6,53± 0,04	< 0,001	7,66± 0,03	5,90± 0,07	< 0,001
P <sub>1</sub>	< 0,001	< 0,001		< 0,01	< 0,001	
Через 48 годин культивування	9,78±0,07	5,33± 0,07	< 0,001	7,42±0,03	6,13± 0,04	< 0,001
P <sub>2</sub>	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,05	
Через 72 години культивування	10,68±0,05	5,84± 0,07	< 0,001	9,26±0,02	5,30± 0,03	< 0,001
P <sub>3</sub>	> 0,01	< 0,01		< 0,001	< 0,001	
Через 96 годин культивування	10,20±0,02	4,49± 0,03	< 0,001	10,08±0,05	5,22± 0,05	< 0,001
P <sub>4</sub>	< 0,01	< 0,001		< 0,001	>0,05	
Через 7 діб культивування	10,29±0,02	3,98± 0,05	< 0,001	8,83± 0,03	4,30± 0,03	< 0,001
P <sub>5</sub>	< 0,01	<0,01		<0,001	< 0,001	

Примітка. К – контроль (популяційний рівень культури на поживному середовищі без пробіотиків); Д – популяційний рівень культури на середовищі, що містить еквівалентну кількість лактобактерину; P<sub>1-5</sub> – порівняння з попередніми показниками; Р – порівняння з контрольними показниками

ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см<sup>2</sup> протягом 20 днів на непошкоджену шкіру експериментальних тварин, а також можливість його призначення для профілактики розвитку дисбактеріозу, що розвивається за аплікацій ітаконової кислоти.

#### Висновок

Лактобактерин проявляє високу антимікробну активність стосовно патогенних та умовно-патогенних ентеробактерій (*E. coli* Нly+, *E. coli*, *E. tarda*, *K.pneumoniae*), стафілококів і дріжджоподібних грибів роду *Candida*, кількість яких суттєво зростає після 20-денної аплікації ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см<sup>2</sup> на непошкоджену шкіру експериментальних тварин, формуючи дисбактеріоз кишечника. Одержані результати *in vitro* дозволяють рекомендувати лактобактерин для корекції сформованого дисбактеріозу та профілактики його розвитку.

**Перспективи подальших досліджень.** Одержані результати є підставою для вивчення деконтамінуючої і корегувальної дії лактобактерину на порушений мікробіоценоз кишечника експериментальних тварин у результаті дії ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см<sup>2</sup> при аплікації на непошкоджену шкіру протягом 20 днів. Одержані

результати *in vivo* дозволить рекомендувати пробіотик для відновлення порушеного мікробіоценозу та профілактики формування дисбактеріозу кишечника.

#### Література

- Широбоков В.П. Мікробна екологія людини з кольоровим атласом / В.П. Широбоков, Д.С. Янковський, Г.С. Димент. – К.: ТОВ «Червона Рута – Туре», 2009. – 312 с.
- Гаморак Г.П. Ефективність процесу самовідновлення мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки білих шурів після 20-денної аплікації на непошкоджену шкіру ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см<sup>2</sup> / Г.П. Гаморак // Клін. та експерим. патол. – 2011. – Т. X, № 3. – С. 71-75.
- Гаморак Г.П. Процес самовідновлення якісного і кількісного складу мікробіоти приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки білих шурів після 20-денної аплікації на шкіру ітаконової кислоти у дозі 20 мг/см<sup>2</sup> / Г.П. Гаморак // Бук. мед. вісник. – 2011. – № 4. – С. 87-91.
- Куцик Р.В. Вплив 20-денних аплікацій на шкіру ітаконової кислоти у дозі 20 мг/см<sup>2</sup> на мік-

- рофлору порожнини дистального відділу тонкої кишки та процес її самовідновлення через 15 днів / Р.В. Куцик, Г.П. Гаморак // Гал. лікар. вісник. – 2011. – № 3. – С. 44-47.
5. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology / D.R. Boone, R.W. Gastenhdz, M. George [et al.]. – New York: Springer – Verlag, 2001. – P. 56-59.
6. Dobler G. Recent taxonomic changes and update of nomenclature for bacteria identified in clinical material / G. Dobler, I. Braveny // Eur. J. Clin. Microbiol. infect. Dis. – 2003. – Vol. 22. – P. 643-646.

**АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛАКТОБАКТЕРИНА ПО ОТНОШЕНИИ ПАТОГЕННЫХ И УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ И ДРУГИХ МИКРООРГАНИЗМОВ, ФОРМИРУЮЩИХ ДИСБАКТЕРИОЗ КИШЕЧНИКА БЕЛЫХ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ АППЛИКАЦИИ ИТАКОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

*Г.П. Гаморак*

**Резюме.** В работе приведены результаты изучения антимикробной активности лактобактерина по отношению патогенных и условно-патогенных энтеробактерий, стафилококков, дрожжеподобных грибов, формирующих дисбактериоз кишечника экспериментальных животных под влиянием ежедневных аппликаций на кожу итаконической кислоты в течение 20 дней. Лактобактерин проявляет высокую антимикробную активность относительно патогенных и условно-патогенных энтеробактерий (*E. coli* Hly +, *E. coli*, *E. tarda*, *K. pneumoniae*), стафилококков и дрожжеподобных грибов рода *Candida*, количество которых существенно возрастает после 20-дневной аппликации итаконической кислоты в дозе 20 мг/см<sup>2</sup> на неповрежденную кожу экспериментальных животных, формируя дисбактериоз кишечника. Полученные результаты *in vitro* позволяют рекомендовать лактобактерин для коррекции сложившегося дисбактериоза и профилактики его развития.

**Ключевые слова:** лактобактерин, энтеробактерии, стафилококки, дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

**ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF LACTOBACTERINUM IN RELATION TO PATHOGENIC AND OPPORTUNISTIC ENTEROBACTERIA AND OTHER MICROORGANISMS, FORMING DYSBACTERIOSIS OF THE INTESTINE OF ALBINO RATS UNDER THE EFFECT OF ITAKONIC ACID APPLICATION**

*Г.П. Гаморак*

**Abstract.** The paper submits the results of studying the antimicrobial activity of Lactobacterinum in relation to pathogenic and opportunistic enterobacteria, staphylococci, yeast-like fungi, forming dysbacteriosis of the intestine of experimental animals under the influence of daily applications on the skin of itakonic acid during 20 days. Lactobacterinum manifest a high antimicrobial activity in relation to pathogenetic and opportunistic enterobacteria (*E. coli* Hly+, *E. coli*, *E. tarda*, *K. pneumoniae*), staphylococci and yeast-like fungi of the *Candida* genus whose number essentially increases following a 20 day application of itakonic acid in a dose of 20 mg/cm<sup>3</sup> on the intact skin of experimental animals, forming intestinal dysbacteriosis. The result obtained *in vitro* enable to recommend Lactobacterinum to correct formed dysbacteriosis and prevent its development.

**Key words:** Lactobacterinum, enterobacteria, staphylococci, yeast-like fungi of *Candida* genus.

National Medical University (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 38-42

Надійшла до редакції 22.02.2012 року

УДК 616.31-008.712-085

Т.С. Гараніна, Л.В. Житарюк

## ГАЛІТОЗ ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО КОРЕКЦІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Проведене клінічно-психологічне дослідження показало високу поширеність галітозу в студентів стоматологічного факультету. Більшість майбутніх лікарів недостатньо володіли інформацією про галітоз, фактори його виникнення, діагностику, ліквідацію. Виявлено, що у виникненні галітозу в обстежених осіб провідне місце мали стоматологічні фактори. Серед суб'єктивних органолептичних тестів більш інформативним є тест із флосом, який можна використовувати для об'єктивної самодіагностики наявності неприємного запаху та якості індивідуальної гігієни порожнини

рота. Доведено, що засоби та предмети індивідуальної гігієни фірми «Colgate» значно покращують гігієнічний стан порожнини рота та сприяють ліквідації оральних причин галітозу. Головними, як для боротьби з галітозом, так і для профілактики його виникнення залишаються комплексний підхід до гігієни порожнини рота, регулярність і правильне виконання всіх індивідуальних маніпуляцій.

**Ключові слова:** галітоз, студенти, діагностика, профілактика, засоби гігієни «Colgate».

**Вступ.** Галітоз є досить поширеним патологічним станом. Епідеміологічні дослідження, проведені в нашій країні, засвідчили, що близько половини населення страждає на дане захворювання.

Проблема галітозу ускладнюється тим, що людина має обмежені можливості в самодіагностиці, оскільки погано розпізнає запах власного дихання внаслідок адаптації до нього ольфакторних рецепторів.

Знаючи про проблему неприємного запаху з рота, пацієнти, як правило, намагаються вирішити це питання самостійно, удаючись до парфумів, освіжаючих ополіскувачів, спреїв, жувальних гумок тощо. Проте ці засоби лише на короткий період маскують неприємний запах. Реального вирішення проблеми можна досягти тільки за допомогою спеціаліста, який професійно виявить причини галітозу й підбере адекватне лікування та профілактику.

**Мета дослідження.** Вивчити поширеність галітозу в студентів стоматологічного факультету, дослідити причинно-наслідкові зв'язки його виникнення, установити відповідність між результатами об'єктивних і суб'єктивних діагностичних тестів галітозу, проаналізувати рівень знань майбутніх лікарів-стоматологів про проблеми галітозу, визначити ефективність використання гігієнічних засобів «Colgate» у боротьбі з галітозом.

**Матеріал і методи.** Для досягнення поставленої мети нами оглянуті 103 студенти стоматологічного факультету Буковинського державного медичного університету віком 21-25 років зі схожими особливостями трудового та побутового анамнезу.

Усі обстежені розподілені на дві групи. Першу групу склали 60 студентів стоматологічного факультету, у план обстеження яких не входив апаратний діагностичний тест галітозу. До другої групи увійшли 43 студенти стоматологічного факультету; вони були додатково обстежені з використанням галіметра компанії «Air-lift». У кожній групі розподіл осіб за статтю був рівномірним.

Кожному респонденту проводили анонімне анкетування, яке включало питання неприємного

запаху з рота та причин його виникнення. Усі студенти обстежені клінічно з визначенням стоматологічного статусу, що включало опис зубної формули, прикусу, стану тканин пародонта та слизової оболонки порожнини рота, визначення індексів КПВ, РМА (у модифікації Parma), ГІ (за J.C. Green, J.R. Vermillion), індексу кровоточивості сосочків (РВІ) за Saxer і Muhlemann, індексу СРІТН, спеціальне клінічне дослідження, що включало визначення індексу WTC (Winkel Tongue Coating), проведення діагностичних органолептичних тестів галітозу – тесту із зубною ниткою та тесту із серветкою.

Студентам, які склали першу групу дослідження, здійснена професійна гігієна порожнини рота з використанням ультразвукового скейлінгу; проведена бесіда з приводу гігієни порожнини рота та її ролі у виникненні галітозу, роз'яснені принципи та основні методики використання предметів і засобів оральної гігієни. Особам, які склали другу групу обстеження, додатково в комплексі лікувально-профілактичних заходів рекомендований індивідуальний алгоритм гігієни порожнини рота з використанням підібраних індивідуально зубних щіток «Colgate-360°», зубних паст «Colgate» та ополіскувачів «Colgate» для щоденних гігієнічних заходів догляду за порожниною рота протягом шести місяців. Першочергове значення в індивідуальній гігієні відводилося чищенню зубів, язика, інтердентальним гігієнічним заходам. Провідну роль у їх реалізації покладено на комплексні зубні щітки «Colgate-360°», які включають подушечки для чистки язика та щік, мають спеціально підстрижену щетину, полірувальні чашечки та ін. У комплексі різноманітних зубних паст «Colgate» рекомендували в першу чергу зубну пасту «Colgate Total», її унікальна формула, що поєднує антибактеріальний інгредієнт триклозан з кополімером, допомагає зменшити кількість бактерій у порожнині рота та запобігти гінгівіту, утворенню зубного нальоту й каменю. Необхідним засобом для комплексного догляду за порожниною рота був і ополіскувач «Colgate Plax», що не містить алкоголю, але має

антибактеріальні компоненти, доцільні в боротьбі з галітозом. Призначали диференційовано ополіскувачі «Colgate Plax» – «Для чутливих зубів», «Лікувальні трави», «Освіжаюча м'ята», «Ніжна м'ята».

Через шість місяців проводили повторне обстеження студентів із використанням ідентичної схеми, тобто анонімне анкетування, загальне клінічне обстеження порожнини рота та спеціальне клінічне обстеження.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Проведене анонімне анкетування студентів 21-25 років дозволило встановити, що 64 % опитаних не турбує неприємний запах із порожнини рота, хоча органолептичні тести виявляють галітоз приблизно в 90 % обстежених – тест із зубною ниткою – у 87,38 %, а тест із серветкою у 83,3 % позитивні (рис. 1).

Аналіз анкет дозволив також установити, що 30 % респондентів почувають себе невпевнено в суспільстві через галітоз, але до стоматолога з цією проблемою звертались усього 5,8 % осіб.

Переважна більшість опитаних (91 особа, що становило 88,3 %) указали на те, що помічають у себе запах із порожнини рота після вживання певних продуктів харчування (часник, цибуля, капуста, молочні продукти) та медикаментів (знеболювальних, антибіотиків тощо). Із групи обстеження 48 (46,6 %) осіб помічають запах із порожнини рота після куріння та вживання алкоголю, 63 особи (61,1 %) – уранці, 30 (29,1 %) – при голодуванні, 4 (3,88 %) – після хвилювання та стресу й тільки 4 (3,88 %) – завжди.

Не знайомі з тестами для діагностики галітозу 84,5 % майбутніх лікарів-стоматологів.

Індивідуальна гігієна порожнини рота опитаних студентів у 100 % включає чистку зубів, 75 % щоденно чистять язик, близько 50 % вико-

ристовують флоси та ополіскувачі. Майже ніхто з респондентів (менше 10 %) не виконує пальцевого масажу ясен, гідромасаж, не застосовує міжзубних йоршиків. Неприємний запах із порожнини рота опитані частіше ліквідують чищенням зубів, язика, флосингом, жувальними гумками.

Раніше лікували хвороби ясен 16,5 % опитаних, на кровоточивість ясен скаржаться 26,2 %, при цьому 17,5 % вказують на кровоточивість під час чищення зубів, а 8,7 % – під час уживання твердої їжі.

У харчуванні віддають перевагу білковій їжі 54,4 %, вуглеводній – 26,2 % респондентів.

Значення органолептичних тестів указують на те, що в більшості обстежених студентів запах із порожнини рота належить або до 1-ї категорії – сумнівний запах, або до 2-ї – слабкий запах, у першій групі обстежених тест із флосом негативним виявився у 18,3 %, а тест із серветкою – у 16,6 %. У другій групі обстеження тест із флосом не виявив неприємного запаху з рота в 10,98 % обстежених, тест із серветкою – у 9,54 %, а сантиметр негативний результат показав у 11,63 % випадків.

Повторне дослідження через шість місяців виявило, що в першій групі тест із флосом був негативним у 21,4 % випадків, що на 3,1 % більше порівняно з першим дослідженням, а тест із серветкою – у 18,9 %, тобто зріс на 2,3 %. У другій групі, для яких складали алгоритми гігієни порожнини рота з індивідуально підібраними гігієнічними засобами «Colgate», тест із флосом виявився негативним у 26,7 % обстежених, що на 15,7 % більше порівняно з результатами першого дослідження (понад три рази зменшення позитивного тесту порівняно з показником першої групи), а тест із серветкою не виявив неприємного запаху у 21,65 %, що на 12,1 % більше, через

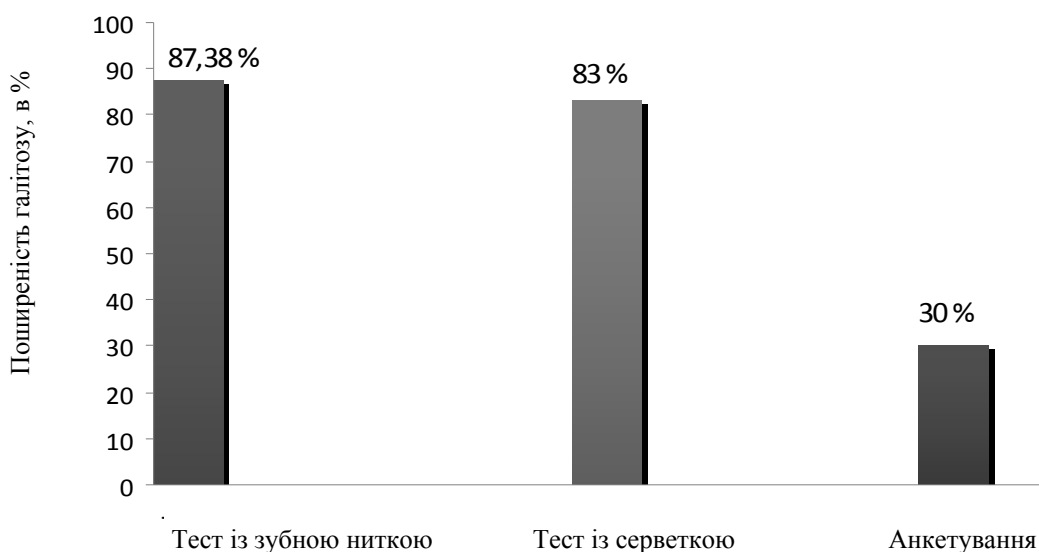


Рис. 1. Результати дослідження галітозу в групі 103 осіб різними методами

Таблиця 1

## Результати дослідження галітозу після проведення лікувально-профілактичних заходів

Група обстеження (n) – кількість	Об'єкт дослідження	Результати дослідження	
		Абс. кількість	Питома вага
I – група n – 60 чол.	Тести із зубною ниткою	47	78,6 %
	Тести із серветкою	49	81,1 %
II – група n – 43 чол.	Тести із зубною ниткою	32	73,3 %
	Тести із серветкою	34	78,35 %

шість місяців (майже в шість разів покращився показник порівняно з аналогічним тестом серед обстежених першої групи). Такий результат можна пояснити високою якістю чистки язика при застосуванні зубних щіток «Colgate- 360°» (табл. 1), показники тестера покращились на 8,97 % і відсутність неприємного запаху при повторному дослідженні в студентів другої групи виявлена у 20,6 %. Слід зазначити, що об'єктивний тест для діагностики галітозу з використанням галіметра в середньому відповідає результатам суб'єктивного органолептичного дослідження, при цьому тест із флосом є більш інформативним, оскільки його показники в більшій мірі наближені до даних тестера.

Повторне клінічне обстеження показало, що студенти почали ретельніше проводити гігієнічні заходи. Так, у комплекс щоденної гігієни порожнини рота чищення язика включили 87 респондентів, що на 12 більше порівняно з першим дослідженням, флосинг – 59 % опитаних, тобто на 9 % більше, ополіскувачі щодня почали застосовувати 82 % учасників дослідження – на 32 % більше.

### Висновки

1. Проведене клінічно-психологічне дослідження показало високу поширеність галітозу у осіб молодого віку. Більшість обстежених майбутніх стоматологів недостатньо володіють інформацією про галітоз, фактори його виникнення, діагностику, засоби профілактики. У той же час, як показало дослідження, у виникненні галітозу серед студентів провідне місце мали стоматологічні фактори.

2. Серед суб'єктивних органолептичних тестів більш інформативним є тест із флосом, який можна використовувати для об'єктивної самодіагностики наявності неприємного запаху та якості індивідуальної гігієни порожнини рота.

3. Рівень летких сірчаних сполук має достовірний зворотний зв'язок із рівнем гігієнічного догляду за зубами, язиком, а також за ортодонті-

чними та ортопедичними конструкціями, оскільки нехтування гігієною призводить до тривалої ретенції харчових залишків у міжпроксимальних зонах, у приясенній ділянці, на спинці язика, на елементах протеза, які є субстратом для життєдіяльності мікроорганізмів.

4. Першочерговим завданням у лікуванні та профілактиці галітозу є досягнення високої якості індивідуальної гігієни порожнини рота. Як показало наше дослідження, засоби та предмети індивідуальної гігієни фірми «Colgate» значно покращують гігієнічний стан порожнини рота та сприяють ліквідації оральних причин галітозу.

5. Головними залишаються комплексний підхід у гігієні, регулярність і правильне виконання всіх індивідуальних маніпуляцій для підтримання порожнини рота на високому гігієнічному рівні як для боротьби з галітозом, так і для профілактики його виникнення.

### Перспективи подальшого дослідження.

Подальше дослідження галітозу сприятиме вирішенню соціальних проблем у населення, спричинених даним захворюванням, оскільки неприємний запах із рота розглядається як соціальний фактор, що є причиною суспільної ізоляції, перешкодою в побудові кар'єри, родини тощо.

### Література

1. Попруженко Т.В. Галитоз. Вопросы диагностики, лечения и профилактики устойчивого неприятного запаха изо рта / Т.В. Попруженко, Н.В. Шаковец. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 48 с.
2. Проблема галитоза / Г.Н. Пахомов, А.А. Соловьев, В.В. Кравченко [и др.]. – 2007. – № 5. – С. 46-48.
3. The relationship of oral malodor in patients with or without periodontal disease / L.C. Figueiredo, E.P. Rosetti, E.Jr. Marcantonio [et al.] // J. Periodontal. – 2002. – Vol. 73 (11). – P. 1338-1342.

## ГАЛИТОЗ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

*Т.С. Гаранина Л.В. Житарюк*

**Резюме.** Проведенное клинико-психологическое исследование показало высокую распространенность галитоза студентов стоматологического факультета. Большинство будущих врачей недостаточно владеют информацией о галитозе, факторах его возникновения, диагностики, ликвидации. Определено, что в возникновении галитоза у обследованных лиц ведущее значение имели стоматологические факторы. Среди субъективных органолептических тестов наиболее информативным является тест с флоссом, который можно использовать для объективной самодиагностики наличия неприятного запаха и качества индивидуальной гигиены полости рта. Доказано, что средства и предметы гигиены фирмы «Colgate» значительно улучшают гигиеническое состояние полости рта и способствуют ликвидации оральных причин галитоза. Главным как для борьбы с галитозом, так и для профилактики его возникновения остаются комплексный подход к гигиене полости рта, регулярность и правильность выполнения всех индивидуальных манипуляций.

**Ключевые слова:** галитоз, студенты, диагностика, профилактика, средства гигиены «Colgate».

## HALITOSIS AND POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION

*T.S. Haranina, L.V. Zhytariuk, I.P. Krasnyuk*

**Abstract.** A clinico-psychological research carried out by the authors has demonstrated a high prevalence of halitosis in students of the stomatological department. The majority of future doctors didn't have sufficient information about halitosis, the factors of their origin diagnostics and its elimination. Stomatological factors have been found to occupy a leading role in the origin of halitosis in the subjects under study. Among subjective organoleptic tests a more informative one is the test with floss which may be used for objective self diagnostics of the presence of halitosis and the quality of individual hygiene of the oral cavity. It has been corroborated that the means and articles of individual hygiene of the «Colgate» company improve the hygienic condition of the oral cavity and are conducive to an elimination of the causes of halitosis. A complex approach to the hygiene of the oral cavity, regularity and a proper performance of all individual manipulations remain the principal measures both for the struggle with halitosis and prevention of its origin.

**Key words:** halitosis, students, diagnostics, prophylaxis, "Colgate" hygienic articles.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. Н.Б.Кузник

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 43-46

Надійшла до редакції 22.11.2011 року

УДК 611.314:616-092.9

П.А. Гасюк, Н.В. Ройко\*

## МОРФОЛОГІЯ ПЕРВИННОЇ МІНЕРАЛІЗАЦІЇ ЕМАЛІ НА ЕТАПІ АМЕЛОГЕНЕЗУ

ВДНЗУ „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”  
\*ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

**Резюме.** Трофіка емалевого органа при первинній мінералізації емалі забезпечується за рахунок судин зубного сосочка. В ініціальну фазу виникає сітчастий шар між амелобластами і одонтобластами, а в секретор-

ну – виробляються наносфери, утворюючи безпризмову емаль.

**Ключові слова:** біомінералізація, амелобласти, тафтелін, амелогенін.

**Вступ.** Згідно із сучасними дослідженнями в утворенні емалі в ході ембріогенезу відіграють велику роль білки емалі тафтелін і амелогенін. Тафтелін утворюється як проамелобластомія, так і преодонтобластоми. Цей білок бере участь у транспорті білків та адсорбції кальцію із судин зубного сосочка [2, 4, 5].

Амелогенін при каскадному процесі протеолізу утворює низькомолекулярні фракції, що приєднують кальцій та фосфор і тиксотропічно витісняються солями кальцію [1, 3].

Вказані біохімічні процеси характеризують первинну мінералізацію і в літературі представлені в достатній мірі, але морфологічні її прояви висвітлені недостатньо.

**Мета дослідження.** Вивчити морфологічні особливості раннього етапу ембріогенезу зуба.

**Матеріал і методи.** Матеріалом для дослідження стали ікла нижньої щелепи новонароджених кошенят (п'ять спостережень), у яких гістологічно визначилися ембріональні зачатки в стадії купола.

Для вивчення ембріогенезу емалі забирали шматочки нижньої щелепи, фіксували їх традиційним способом у 10 % розчині нейтрального формаліну, використовували парафінову проводку, потім зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином, пікрофуксином за методом Ван-Гізон, ШИК + альціановим синім та за способом Харта.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У результаті проведених досліджень встановлено наступне. Перший етап біомінералізації емалі здійснюється в стадії купола зачатка зуба. Останній представляє собою утворення із поверхневого епітелію первинної ротоглотки. Даний епітелій має чітко виражений базальний шар, який забарвлений у темно-фіолетовий колір, у той час як поверхневі епітеліальні клітини світлі з незначним забарвленням ядра і вакуолізованою цитоплазмою. У глибині прилеглої мезенхіми спостерігається вегетація базального шару у вигляді ніжки емалевого органа. Безпосередньо сам емалевий орган складається із зовнішнього шару епітелію, який дельтоподібно переходить у внутрішній шар, представлений проамелобластами. Дані клітини забарвлюються інтенсивно в темно-фіолетовий колір і контактують з клітинами пульпи емалевого органа, які, з'єднуючись між

собою, утворюють сітчастоподібну структуру. З протилежного боку проамелобласти контактують із мезенхімальними клітинами зубного сосочка (рис. 1). Проведені гістологічні дослідження свідчать, що проамелобласти внутрішнього шару емалевого органа живляться за рахунок мікросудин зубного сосочка.

З метою більш глибокого вивчення процесу диференціювання клітинних елементів емалі, нами проведено їх дослідження на великому імерсійному збільшенні. При цьому процес первинної мінералізації емалі нами розділений на два періоди: ініціації та секреції. Перший період ініціації представлений на рис. 2. Встановлено, що вздовж емалево-дентинної межі утворюються клітинні елементи, представлені проамелобластами. Дані клітини перпендикулярно розташовані до новоутвореного шару дентину. У центрі їх знаходяться ядра, іноді спостерігаються фігури мітозу. Апікальна поверхня проамелобластів світла. Безпосередньо до апікальної поверхні проамелобластів прилягає шар новоутвореного дентину, що забарвлюється в бузковий колір. Серед даного шару виявляються окремі дентинні відростки світлого кольору, а також базофільні гомогенні глобули.

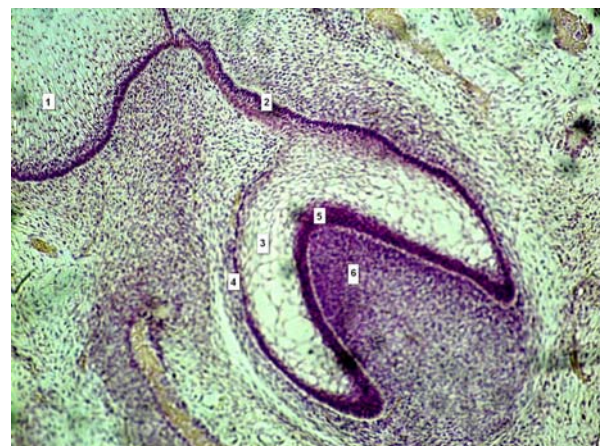


Рис. 1. Утворення зачатка зуба в стадію купола

Примітки: 1. Епітелій порожнини рота. 2. Зубна пластинка. 3. Пульпа емалевого купола. 4. Зовнішні клітини емалевого органа. 5. Внутрішні епітеліальні клітини. 6. Зубний сосочок. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 100х

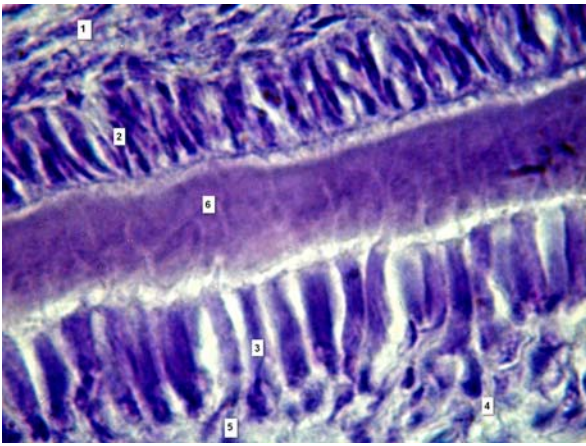


Рис. 2. Формування емалево-дентинної межі в стадію купола

Примітки: 1. Проміжний шар. 2. Проамелобласти. 3. Преодонтобласти. 4. Пульпа зубного сосочка. 5. Дентинні відростки. 6. Базофільна речовина. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 1000х

Таким чином, результати проведених мікроскопічних досліджень в ініціальний період первинної біомінералізації емалі свідчать, що в період купола відбувається спеціалізація проамелобластів та одонтобластів з утворенням сітчастого шару та зони термінальних відростків одонтобластів. Цей процес, згідно з даними літератури, характеризується появою білків позаклітинного матриксу, які утворюють взаємозв'язок між емаллю та дентином, вздовж межі між ними. При цьому, як проамелобласти, так і одонтобласти утворюють якірні волокна («петля-спіраль»), що містять білок тафтелін. Тафтелін має властивість реабсорбувати солі  $Ca^{2+}$  із зубного сосочка, які відкладаються вздовж емалево-дентинної межі в ділянках безпризмової емалі [1, 2, 3].

Другий період (секреції) первинної біомінералізації емалі характеризується подальшим диференціюванням проамелобластів у секреторні амелобласти і виділенням ними іншого білка емалі – амелогеніну. Проведені нами мікроскопічні дослідження свідчать, що процес диференціювання проамелобластів супроводжується переорієнтуванням ядра до базальної мембрани пульпи емалевого органа. З апікальної поверхні косо до сформованого шару безпризмової емалі йдуть відростки Томса. Саме завдяки наявності даного розташування відростків Томса можна їх ідентифікувати як секреторні амелобласти. Звертаємо увагу на те, що за шаром безпризмової емалі, забарвленої в темно-фіолетовий колір, розміщується шар сформованого дентину, що має червоний колір, під яким знаходяться одонтобласти з відростками, які прикріплюються до дентину.

Апікальні кінці секреторних амелобластів (рис. 3) уздовж емалево-дентинної межі секретують дрібні глобули наносферитів. Саме завдяки позаклітинній трансформації наносферитів утворюються емалеві призми. Секреторні амелобласти мають базофільне ядро, ексцентрично розташоване по відношенню до базальної мембрани

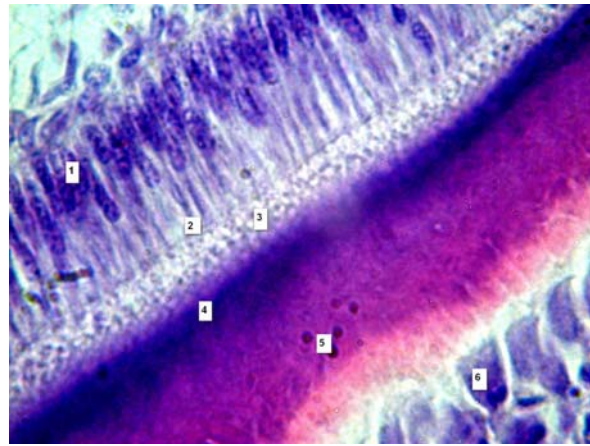


Рис. 3. Секреторні проамелобласти з виділенням наносфер із початком утворення призмової емалі

Примітки: 1. Ядра проамелобластів. 2. Відростки Томса. 3. Наносфери. 4. Безпризмова емаль. 5. Дентин. 6. Одонтобласти. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 1000х

пульпи емалевого органа, до якої підходять мікросудини. Пізніше, у період секреції відростки Томса майже повністю зникають, їх місце займають чисельні дрібні глобули-наносферити. Останні іноді між собою з'єднуються, утворюючи ансамблі наносферитів, що відкладаються на поверхні безпризмової емалі у вигляді початкових призм. Сформований дентин характеризується наявністю дрібних дентинних трубочок, під якими розташований шар одонтобластів.

Підводячи підсумок результатів проведених досліджень при первинній біомінералізації емалі в період секреції, можна дійти висновку, що він відбувається завдяки секреції амелобластами білка емалі амелогеніну. Амелогенін, згідно з даними літератури, синтезується на відростках Томса секреторних амелобластів. Цей білок містить велику кількість залишків проліну, лейцину, гістицину та глютамінової кислоти [2, 4, 5].

### Висновки

1. Трофіка емалевого органа при первинній мінералізації емалі забезпечується за рахунок судин зубного сосочка.

2. Процес первинної мінералізації має два періоди: ініціальний та секреторний: в ініціальний – виявляються волокнисті структури на межі між амелобластами і одонтобластами, утворюючи сітчастий шар. У секреторний період амелобласти виробляють наносфери, які, з'єднуючись між собою, петрифікуються і утворюють безпризмову емаль.

**Перспективи подальших досліджень.** Планається вивчити морфологічні прояви вторинної та третинної біомінералізації емалі.

### Література

1. Быков В.Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека / В.Л. Быков. – СПб., 1998. – 248 с.



2. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта / Т.П. Вавилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 205 с.
3. Фалин Л.И. Гистология и эмбриология полости рта и зубов / Л.И. Фалин. – М.: ГИМЛ, 1963. – 217 с.
4. Interaction of dendrimers (artificial proteins) with biological hydroxiapatite crystals / H. Chen, M. Banaszak Holl, B.G. Orr [et al.] // J. Dent Res. – 2003. – Vol. 82, № 6. – P. 443-448.
5. Ter Cate A.R. Development of the tooth and its supporting structures / A.R. Ter Cate. – St. Louis: Mosby-Years Book Inc, 1988. – 219 p.

### МОРФОЛОГИЯ ПЕРВИЧНОЙ МИНЕРАЛИЗАЦИИ ЭМАЛИ НА ЭТАПЕ АМЕЛОГЕНЕЗА

*П.А. Гасюк, Н.В. Ройко*

**Резюме.** Трофика эмалевого органа при первичной минерализации эмали обеспечивается за счет сосудов зубного сосочка. В инициальную фазу возникает сетчатый слой между амелобластами и одонтобластами, а в секреторную – наносферы, образуя безпризмную эмаль.

**Ключевые слова:** биоминерализация, амелобласты, тафтелин, амелогенин.

### PRIMARY MINERALIZATION OF THE ENAMEL AT THE STAGE OF AMELOGENEZIS

*P.A. Hasiuk, N.B. Roiko*

**Abstract.** The trophism of the enamel organ in case of primary enamel mineralization is provided at the expense of the vessels of the dental papilla. At the initial phase there appears a reticulated layer between the ameloblasts and odontoblasts, whereas at the secretory stage – nanospheres, forming prismless enamel are produced.

**Key words:** biomineralization, ameloblasts, taftelin, amelogenin.

I.Ya.Horbachevs'kyi State Medical University (Ternopil')  
Ukrainian Medical Stomatological Academy (Poltava)

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 47-49

Надійшла до редакції 30.01.2012 року

УДК 616.137.87-005.4:611-018.1-019

*Д.Б. Домбровський, Ю.Р. Пшиборовська***ВПЛИВ МУЛЬТИПОТЕНТНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН  
ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ НА ПРОЦЕСИ РЕГЕНЕРАЦІЇ ТА  
АНГІОГЕНЕЗУ ЗА УМОВ ІШЕМІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Жирова тканина останнім часом розглядається дослідниками як доступне джерело аутологічних мультипотентних клітин. Проведені експериментальні дослідження на лабораторних тваринах із моделюванням ішемії кінцівки. За допомогою гістологічних досліджень м'язової тканини, ультраструктурної мікроскопії ендотеліоцитів капілярів, імуногістохімічних методів (визначення експресії антитіл до фактору Ві-

ллебранда, колагену IV типу та віментину) доведено активацію процесів регенерації та ангиогенезу при ауто-трансплантації мультипотентних клітин стромально-васкулярної фракції жирової тканини в експерименті.

**Ключові слова:** мультипотентні стромальні клітини, жирова тканина, ангиогенез.

**Вступ.** Незважаючи на досягнення сучасної хірургії, лікування хворих на хронічну ішемію кінцівок при оклюзійних та облітеруючих ушкодженнях судин залишається однією зі складних проблем судинної хірургії [1]. Клітинна та генно-клітинна терапія є одним із найбільш пріоритетних напрямів медицини на даний час [2-5].

Методи клітинної стимуляції ангиогенних процесів пов'язані з використанням клітин кісткового мозку [6, 7], проте їх кількість тут незначна і з віком суттєво зменшується, а метод забору матеріалу є досить болючим. Ще одним джерелом стовбурових клітин є ембріональна тканина [8, 9], однак її рутинне використання неможливе з етичних причин, а наявність побічних ефектів (порушення серцевого ритму) при застосуванні скелетних міобластів [10-13] спонукають до пошуків альтернативних джерел мезенхімальних стовбурових клітин.

Одним із таких джерел є жирова тканина, яка містить стромальні клітини, що володіють мультипотентним спектром диференціації [14]. Її обробка дозволяє отримати досить велику кількість даних клітин [15], які мають життєздатність і добре переносять консервування, зберігаючи при цьому свій мультипотентний потенціал [16-18].

**Мета дослідження.** Дослідити вплив ауто-трансплантованих мультипотентних клітин стромально-васкулярної фракції жирової тканини на процеси регенерації та ангиогенезу, що відбуваються в кінцівках піддослідних тварин за умов ішемії.

**Матеріал і методи.** Всі оперативні втручання на щурах проводилися під кетаміновим наркозом. Середня маса щурів складала  $374,23 \pm 7,56$  г, вік  $6 \pm 1,2$  міс. Тварини знаходилися при кімнатній температурі, на звичайному лабораторному раціоні. При проведенні експериментальних оперативних втручань зберігалися всі умови асептики та антисептики. Після закінчення експериментальних досліджень та забору матеріалу тварини виводилися із експерименту шляхом передозування наркозу. У дослідній (10 щурів) та контрольній (10 щурів) групах тварин після закінчення термі-

ну дослідження взята м'язова тканина медіальної та латеральної поверхонь стегна на боці проведення експерименту, після чого проведені гістологічні, імуногістохімічні та електронномікроскопічні методи дослідження отриманої м'язової тканини.

Моделювання ішемії тканини кінцівки у щура проводилось за методом Т.А. Князевої [19], згідно з якою навкруги судинної ніжки, що кровопостачає тканини кінцівки, накладали дві лігатури на відстані 1 см одна від одної і перев'язували артерію разом із веною. Рану поширено ушивали. Ішемічні прояви виражені вже на 2-3-ю добу після моделювання.

Для отримання стромально-васкулярної фракції (СВФ), збагаченої мультипотентними стромальними клітинами, жирову тканину щура, яка отримана з передньої черевної стінки (передочеревинний жир), після значного подрібнення обробляли колагеназою (фрагменти жирової тканини інкубували при  $37^\circ \text{C}$  у 0,075 % розчині колагенази тип I протягом 30 хв), потім отриману суміш розводили втричі фосфатним буфером Дульбеко й інтенсивно струшували протягом 2-3 хв. Після центрифугування (10 хв при 600 г) жирове кільце й супернатант видаляли, а осад, який містить мультипотентні клітини строми, судин, лейкоцити, еритроцити ресуспендували у фізіологічний розчин [20], після чого дану суміш вводили в ішемізовані кінцівки.

Для оцінки процесу ангиогенезу проведені в експериментальних і клінічних спостереженнях гістологічні, імуногістохімічні та електронномікроскопічні дослідження.

Гістологічні та імуногістохімічні дослідження проводилися на базі гістологічної лабораторії Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України (завідувач лабораторії – д. мед. н., проф. Т.Д. Задорожня). Загальногістологічні дослідження проводили за стандартною схемою. Після фіксації у формаліні та спиртах матеріал обробляли в парафіновій заливці, зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином та пікрофуксином за методом Ван-Гізона.

Ультраструктурні дослідження проводились на базі гістологічної лабораторії Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України за сприянням д. мед. н., проф. С.Б. Медведького. Для проведення електронно-мікроскопічного дослідження використовували зрізи завтовшки 40-60 нм, одержані на ультратомі УМТП-3, які вивчали електронним мікроскопом ТЕСЛА БС-500.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

При гістологічному дослідженні матеріалу тварин I групи на 1-3-ю добу ішемії спостерігалися зміни у вигляді розладу кровообігу та реологічних властивостей крові в судинах, особливо венозних, які були суттєво виражені у всіх спостереженнях. На першу, частіше другу і третю доби у венозних судинах виражено вогнищево повнокров'я та стаз еритроцитів. Разом із периваскулярним набряком частина ендотеліальних клітин судин некротизована, злушена. Стінка судин нерівномірно інфільтрована макрофагами, лімфоцитами. При цьому частина м'язових волокон втратили свою посмугованість, у центрі волокон починає виявлятися втрата еозинофілії, поява базофілії. Також виявлена активація гістіоцитів, особливо макрофагів.

Надалі на 7-14-у добу ішемії спостерігається наростання деструктивних процесів у м'язових волокнах із наявністю вогнищ некрозу, ліпідної дистрофії та вакуолізації. У стінці судин спостерігається наростання десквамації ендотеліальних клітин, їх некроз, облітерація судин. Трапляються вогнища крововиливів на тлі набряку міжм'язових ділянок, розволокнення і набряк стінки судин. В окремих спостереженнях (7-а доба) спостерігаються вогнища лімфо-макрофагальної гістіоцитарної реакції.

На 21-25-у добу ішемії розлади кровообігу в судинному руслі спостерігаються значно менше, проте, у багатьох спостереженнях фібропластичні зміни стінки судин досить яскраво виражені, наявні потовщення і фіброз стінки артеріол, периваскулярне розростання сполучної тканини (рис. 1).

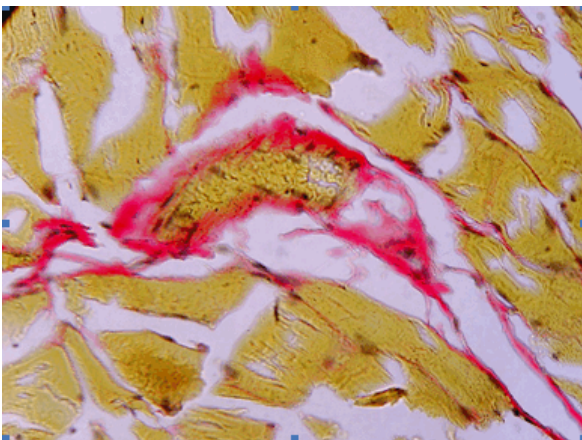


Рис. 1. Мікрофото. Група II. 25-а доба ішемії. Фіброз стінки судин. Забарвлення пікрофуксином за методом Ван-Гізона. Ок. 10; Об. 40

Імуногістохімічні параметри віментину, колагену IV типу і фактору Віллебранда також були виражені нерівномірно і змінювалися в динаміці ішемії. Так, експресія віментину була найбільшою на 7-14-у добу від моменту моделювання ішемії, у міжм'язових волокнах, що оточують судинні пучки, а також у мембранах стінки судин венозного і артеріального типів.

Виявлені вогнища фрагментації мезенхімальних структур на тлі дистрофії і деструкції міопласту, які зменшувалися і зникали до 21-25-ї доби після моделювання ішемії. При цьому експресія колагену IV типу найбільш виражена в стінці артеріальних судин при їх повнокров'ї на 7-14-у добу ішемії і вогнища розволокненій стінці венул. Фактор Віллебранда експресувався в ендотеліальних структурах судин. Особливо виражена реакція в повнокровних судинах, в ендомізії, перимізії на другу добу ішемії.

При проведенні ультраструктурних досліджень ендотеліоцитів капілярів тварин I групи на 1-3-ю добу моделювання ішемії спостерігаються порушення транспорту речовин, деструктивні процеси в ендотеліальних клітинах капілярів, припинення їх функціонування, потужна десквамація клітин із поверхні капіляра. Дефекти заповнюються нейтрофілами та макрофагами. Поодинокі клітини проявляють посилення своєї функціональної активності, що, однак, не впливає на загальні зміни функції капілярів. Виражена неоднорідність клітин нівелює функцію ендотеліоцитів, що збереглися, як найважливішого компонента гістогематичного бар'єра. Пізніше в просвіт капіляра десквамуються навіть молоді ендотеліоцитоподібні клітини.

Характерною ознакою п'ятої доби моделювання ішемії є значний набряк перикапілярної тканини, який посилюється безсистемним і неконтрольованим транспортом речовин, особливо великодисперсних білків, крізь ендотеліоцити.

На 7-14-у добу деструктивні процеси ендотеліоцитів не припиняються. Поряд із капілярами спостерігаються ендотеліоцити, в яких продовжується хаотичний мікропіноцитоз і порушується водно-електролітний баланс, що є першою ознакою загибелі клітини. В інших клітинах очевидні ознаки порушеного енергетичного обміну – зменшення органел та порушення внутрішньої структури мітохондрій.

На 21-у добу характер ультраструктурних змін дещо змінюється. Менше спостерігається порушень у структурі самих ендотеліальних клітин. Основні ушкодження торкаються базальної мембрани, яка розшарована і стоншена.

На 25-ту добу після моделювання ішемії залишаються спазмовані поодинокі капіляри внаслідок набряку ендотеліальних клітин та надмірне розростання колагенових волокон, як прояв явищ фіброзу, що завжди супроводжує розвиток ішемії. Проте в цей термін з'являються поодинокі молоді ендотеліоцити, які свідчать про слабку активацію процесів фізіологічного ангіогенезу.

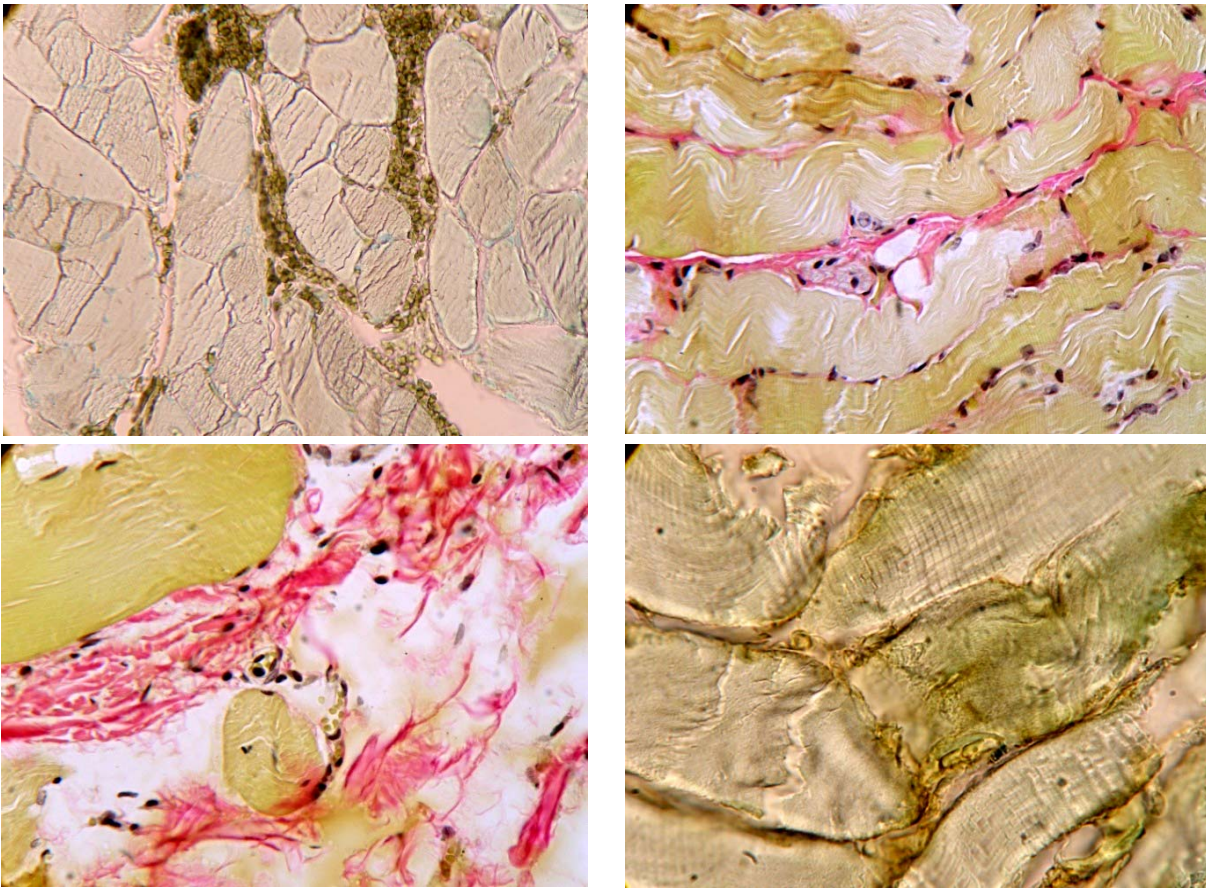


Рис. 2. Мікрофото. II Група. 14-а доба. Експресія фактору Вільлебранда в ендотелії новоутворених капілярів і судинних тяжів. Непрямий стрептоavidин-пероксидазний метод виявлення експресії фактору Вільлебранда з метиленовим зеленим. Ок. 10; Об. 40

Гістологічно при дослідженні міосимпласта шурів II групи, яким проведена трансплантація мультипотентних клітин СВФ жирової тканини (5-а доба розвитку ішемічного ураження і 2-а доба після уведення СВФ) виявлені зміни, які, в основному, представлені розладами кровообігу і дистрофією з нерівномірним повнокров'ям і стазами в судинах венозного типу, що проходили на тлі дистрофії м'язових волокон, втрати поперечної посмугованості. Ендотеліальні клітини з мозаїчними змінами, часто вибухають в просвіт судини, ядро пікнотично змінене або в стані деструкції. Пізніше виявлені поодинокі вогнища деструкції м'язових волокон з їх некрозом.

На 7-14-у і 21-25-у доби структурні зміни, характерні для гіпоксії, поступово зникали і в більшості досліджень вже не виявлялися. Паралельно відмічені початкові прояви регенерації з проліферацією фібробластів і вираженою макрофагальною реакцією в ендомізії і перимізії м'язової тканини.

Починаючи з 14-ї доби після моделювання ішемії, у поодиноких ділянках перимізії виявлені судини венозного типу з наявністю в просвіті клітинних і ліпідних структур. При цьому, імуногістохімічно спостерігається виражена експресія фактору Вільлебранда в ендотеліальних клітинах (рис. 2), що вказує на активний ангиогенез на 14-у добу і подальший термін.

На 21-25-у добу виявлені ділянки ангиогенезу і регенерації, розташовані в сполучнотканин-

них і фіброзних вогнищах із множинними дрібними судинами, які трапляються постійно в усіх спостереженнях. Судини повнокровні або з одиничними еритроцитами, тобто, у них здійснюється кровотік. Такі структури не виявлялися в групі контролю і при ішемії.

При проведенні імуногістохімічної реакції в мезенхімальних структурах визначалася слабо позитивна експресія віментину (0-1 бал) у компонентах капілярів ендотеліальної та перемізії.

Виражена імуногістохімічна реакція на колаген IV типу з 14-ї, і особливо з 21-ї доби спостерігалася у потовщеній базальній мембрані судин, особливо артеріального типу, що розташовані в перимізії.

Ультраструктурна картина показує, що у вогнищах активної проліферації мезенхімальних клітин трапляються як темні, так і світлі малодиференційовані елементи з ознаками стовбурових клітин. Вони представлені дрібними, зірчастої форми, клітинами (7-10 мкм) з декількома відростками різної довжини, які пізніше формують своєрідні клітинні тяжі.

На 4-у добу після трансплантації, що відповідає 7-й добі після моделювання ішемії, в ендотеліоцитах чітко визначаються місця контакту гранулярної і гладенької ендоплазматичної мережі. Крім того, вздовж внутрішньої поверхні клітинної мембрани розташовуються множинні вакуолі, що є глибокими інвагінаціями клітинної оболонки.

Проте в значній кількості клітин наявність звивистих контурів ядра і глибокого хроматину, особливо розташованого вздовж ядерної мембрани, свідчить про зневоднення і зморщування клітини.

Про посилення білкового обміну в ендотеліоцитах свідчить розширений гранулярний ретикулум, гіперосмований матрикс мітохондрій, а також поява досить значної кількості полісом, окремих везикулярних структур у цитоплазмі і великих мікроторсінок.

Початкові сегменти утворених капілярів на 11-у добу після трансплантації СВФ жирової тканини вистилаються переважно світлими, а кінцеві відділи – темними і світлими ендотеліальними клітинами, що складають різні кількісні комбінації. В ендотеліоцитах початкових відділів зростання такої везикуляції не виявлено. У кінцевих відділах маргінальні зони сусідніх ендотеліоцитів утворюють перекриваючі одна одну складки, інвагінації і часто досить великі виступи цитоплазми. Спостерігається активний процес новоутворення капілярів на різних стадіях – від утворення на ендотеліоцитах “бруньок росту” до чіткої верифікації утворених капілярів, вистелених молодими ендотеліоцитами.

До цього терміну кількість молодих ендотеліоцитів практично не змінилася, що свідчить про постійну інтенсивність ангиогенезу.

На 21-у добу розвитку ішемії структура деяких капілярів відрізняється мозаїчністю, що відображає їх поліфункціональні властивості. З одного боку, вони характеризуються відносно вираженими ознаками зрілості, високим диференціюванням частини ендотеліоцитів, з іншого – зберігають пластичні властивості, вказуючи на участь ендотеліоцитоподібних клітин у процесах новоутворення капілярів. Ці клітини мають великі ядра, чітко виражені структури матриксу цитоплазми, наявність вільних рибосом і поодиноких піноцитозних везикул. У цитоплазмі ендотеліоцитів наявні мітохондрії із звичайною щільністю матриксу; профілі зернистої ендоплазматичної мережі, мікротрубочки, множинні рибосоми і тільця Вейбеля-Палладе – ознака молодих новоутворених ендотеліоцитів. Спостерігається активація пластичних процесів, про що свідчать гіпертрофія і гіперплазія елементів ендоплазматичного ретикулума і пластинчастого комплексу.

Наприкінці дослідження (25-а доба після моделювання ішемії кінцівки) новоутворені судини починають анастомозувати і утворюють судинну мережу за допомогою злиття капілярів, що ростуть. Бічні межі клітин звиті і в розширених ділянках міжклітинного простору спостерігається електроннощільний матеріал. Тонка базальна мембрана переважно в найдрібніших капілярах характеризується шаруватістю. Зовнішня оболонка представлена адвентиційними клітинами. Далі спостерігаються чіткі новоутворені капіляри в м'язовій тканині, які з'єднані в досить поширену капілярну сітку й анастомозовані з

іншою судинною мережею м'яза. Про безумовне функціонування новоутворених капілярів свідчить наявність в їх просвіті еритроцитів (рис. 3).

### Висновки

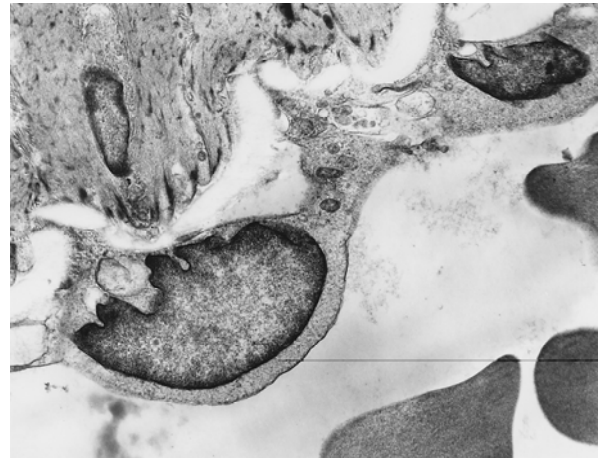


Рис. 3. II Група. 25-а доба. Новоутворений капіляр, по периферії якого розташовані молоді ендотеліальні клітини. 36. × 20 000

1. Внаслідок моделювання ішемії спостерігалися виражені гістологічні та імуногістохімічні зміни, які характеризуються розладом кровообігу в судинах, особливо венозного типу, деструкцією і дистрофією м'язових волокон, які зменшуються на 21-25-у добу, проте, виникають фіброзування і склероз стінки судин у перимізії з поодинокими проявами регенованих судин.

2. Трансплантація стромальної фракції жирової тканини, на тлі ішемії м'язів, призвела до того, що на 3-ю добу після трансплантації починаються активні процеси компенсування ішемічного ураження за рахунок власних захисних сил м'яза. Далі з'являються молоді активно функціонуючі ендотеліоцити, котрі наприкінці дослідження формують мережу функціонуючих капілярів, що підтверджувалося дослідженням експресії фактору Віллебранда. Разом з цим відмічено зменшення і відсутність фіброзування, які характерні для ішемії без трансплантації стромально-васкулярної фракції жирової тканини, що підтверджується дослідженнями колагену IV типу і мезенхімального фактору віментину.

3. Проведені дослідження показали, що ангиогенез відбувається, вірогідно, за рахунок ендотеліальних клітин раніше існуючих судин, а також внаслідок стимуляції репаративних процесів і безпосередньої трансформації автотрансплантованих мультипотентних клітин стромально-васкулярної фракції жирової тканини.

**Перспективи подальших досліджень.** Проведені експериментальні дослідження вказують на ефективність трансплантації мультипотентних стромальних клітин жирової тканини з метою стимуляції процесів ангиогенезу при ішемічних розладах м'язів в експерименті та свідчать про доцільність проведення досліджень цього напрямку в клінічних умовах.

## Література

1. Отдаленные результаты хирургического лечения поздних окклюзий аортобедренных трансплантатов у больных с рецидивом критической ишемии нижних конечностей / Ю.Э. Восканян, А.В. Выхвост, Ю.П. Таций [и др.] // *Ангиология и сосуд. хирургия.* – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 81-85.
2. Pena Duque M.A. Angiogenesis // *Arch. Cardiol. Mex.* – 2003. – Vol. 73. – P. 109-111.
3. Baumgartner I. Lessons learned from human gene therapy in patients with chronic critical limb ischemia // *J. Invasive Cardiol.* – 2001. – Vol. 13, № 4. – P. 330-332.
4. Current perspectives in therapeutic myocardial angiogenesis / T. Kinnaird, E. Stabile, S. Fuchs // *J. Interv. Cardiol.* – 2003. – Vol. 16, № 4. – P. 289-297.
5. Choi J.H. Augmentation of therapeutic angiogenesis using genetically modified human endothelial progenitor cells with altered glycogen synthase kinase-3beta activity / J.H. Choi, J. Hur, C.H. Yoon // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279, № 47. – P. 4943-4951.
6. Humpert P.M. Adult vascular progenitor cells and tissue regeneration in metabolic syndrome / P.M. Humpert, H. Eichler, A. Lammert // *Vasa.* – 2005. – Vol. 34, № 2. – P. 73-78.
7. Gupta K. Angiogenesis: a curse or cure? / K. Gupta, J. Zhang // *Postgrad. Med. J.* – 2005. – Vol. 81, № 954. – P. 236-242.
8. Flk1-positive cells derived from embryonic stem cells serve as vascular progenitors / J. Yamashita, H. Itoh, M. Hirashima [et al.] // *Nature.* – 2000. – Vol. 408. – P. 92-99.
9. Smith A.G. Embryo-derived stem cells: of mice and men / A.G. Smith // *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* – 2001. – Vol. 17. – P. 435-441.
10. Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts / M.G. Klug, M.H. Soonpaa, G.Y. Koh, L.J. Field // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 98. – P. 216-220.
11. Menasche P. Skeletal muscle satellite cell transplantation / P. Menasche // *Circovasc. Res.* – 2003. – Vol. 58. – P. 351-357.
12. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction / P. Menasche, A.A. Hagege, J.T. Vilquin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – № 41. – P. 1078-1082.
13. Pagani F.D. Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischemia-damaged myocardium in humans. Histological analysis of cell survival and differentiation / F.D. Pagani, H. Der Simonian, A. Zawadzka // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – № 41. – P. 879-885.
14. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure / E.C. Perin, H.F. Dohmann, R. Borojevic [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 2294-2299.
15. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI) / B. Assmus, V. Schachinger, C. Teupe [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 3009-3015.
16. Ailhaud G. Cellular and molecular aspects of adipose tissue development / G. Ailhaud, P. Grimaldi, R. Negrel // *Ann. Rev. Nutr.* – 2002. – № 12. – P. 207-214.
17. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells / J. Rehman, D. Traktuev, J. Li [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1292-1298.
18. Surface protein characterization of human adipose tissue-derived stromal cells / S. Gronthos, D.M. Franklin, H.A. Leddy [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2001. – Vol. 189. – P. 54-63.
19. Князева Т.А. Первичный механизм повреждения клеток в ишемизированной ткани / Т.А. Князева // *Вестн. Акад. мед. наук СССР.* – 1974. – № 12. – С. 3-8.
20. Zuk P.A. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells / P.A. Zuk, M. Zhu, P. Ashjian // *Mol. Biol. Cell.* – 2002. – № 13. – P. 4279-4295.

### ВЛИЯНИЕ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ НА ПРОЦЕССЫ РЕГЕНЕРАЦИИ И АНГИОГЕНЕЗА В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Д.Б. Домбровский, Ю.Р. Пишборговская*

**Резюме.** В последнее время жировая ткань рассматривается исследователями, как доступный источник аутологических мультипотентных стромальных клеток. Проведены экспериментальные исследования на лабораторных животных с моделированием ишемии конечности. При помощи гистологических исследований мышечной ткани, ультраструктурной микроскопии эндотелиоцитов капилляров, иммуногистохимических методов (определение экспрессии антител к фактору Виллебранда, коллагену IV типа и виментина) доведена активация процессов регенерации и ангиогенеза при применении трансплантированных собственных мультипотентных клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани в эксперименте.

**Ключевые слова:** мультипотентные стромальные клетки, жировая ткань, ангиогенез.

**INFLUENCE OF MULTIPOTENT STROMAL CELLS OF THE ANGIOGENESIS  
IN CASE OF ISCHEMIA IN AN EXPERIMENT**

*D.B. Dombrows'kyi, Ju.R. Pshyborovs'ka*

**Abstract.** The adipose tissue has been lately considered by researches, as an accessible source of autologous stromal cells. A series of experiments have been performed on laboratory animals by modeling ischemia of the extremities. An activation of the processes of regeneration and angiogenesis in case of an autotransplantation of multipotent cells of the stromal-vascular fraction of the adipose tissue has been corroborated by means of histological studies of the muscular tissue, ultrastructural microscopy of the capillary endotheliocytes, immunohistochemical methods (an evaluation of the antibody expression to von Willebrand's factor, type IV collagen and vimentin).

**Key words:** multipotent stromal cells of adipose tissue, angiogenesis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Л.Я. Федонюк

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 50-55

Надійшла до редакції 22.12.2011 року

---

© Д.Б. Домбровський, Ю.Р. Пшиборовська, 2012

**Всеукраїнська науково-практична конференція  
з міжнародною участю**

**«Структурно-організаційна перебудова  
дерматовенерологічної служби в умовах  
реформування системи охорони  
здоров'я України»**

**3-4 жовтня 2012 року  
м. Чернівці**

Адреса оргкомітету:

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ  
України,  
Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів,  
Буковинський державний медичний університет МОЗ України  
Театральна площа, 2,  
м. Чернівці, 58002  
тел. (0372) 52-20-86, (050) 527-94-34

УДК 612.017.1:616.61-092]:616.61-002-019

Л.Г. Доцюк<sup>1</sup>, Т.М.Бойчук<sup>2</sup>, І.Г. Кушнір<sup>1</sup>, Г.І. Кокочук<sup>1</sup>**ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКАДІАННОГО РИТМУ ФУНКЦІЇ НИРОК  
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НЕФРИТІ**<sup>1</sup>Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича<sup>2</sup>Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У досліджах на щурах показано, що при експериментальному нефриті має місце порушення екскреторної функції нирок, однак гломеруло-тубулярний і тубуло-тубулярний баланси в нефроні дозволяють зберігати ознаки циркадіанного ритму.

**Вступ.** Гломерулонефрит відноситься до широко розповсюдженої патології нирок, є предметом багатобічного вивчення як клініцистами, так і експериментаторами [4]. Однак окремі аспекти патогенезу хроноритму функції нирок містять багато невивчених аспектів. Неоднонаправленість порушень циркадіанного ритму функції нирок при нефриті може бути пояснена тим фактом, що ряд гормональних та гуморальних факторів, які мають виражену нефротропну дію, зокрема мелатонін, серотонін, дофамін [1, 2], виступають важливими регуляторами хроноритму центрального пейсмейкера [6, 7, 11]. У літературі є також дані, що мелатонін значно полегшує перебіг гострої ниркової патології [8, 9, 10].

**Мета дослідження.** Вивчити характер циркадіанного ритму екскреторної функції нирок під кутом зору змін гломерулярного та тубуло-тубулярного балансу в нефроні у щурів із гострою сулемовою нефропатією.

**Матеріал і методи.** Досліди проведені на 28 щурах-самцях лінії Вістар масою 140-180 г. Тварин утримували на стабільному харчовому режимі (зерно) з вільним доступом до 1 % розчину натрію хлориду на водопровідній воді для компенсації низьконатрієвого раціону. Експериментальний нефрит викликали підшкірним введенням 1 мг/кг сулеми в об'ємі 0,5 мл щоденно впродовж п'яти днів. Через 24 години після останнього введення сулеми тварин розташовували в обмінні клітки для збору сечі. Об 11<sup>00</sup> та 23<sup>00</sup> тваринам у шлунок вводили 1 % водно-етаноловий розчин в об'ємі 5 % від маси тіла. У плазмі крові і сечі визначали концентрацію ендogenous креатиніну в реакції з пікриновою кислотою колориметрично та концентрацію іонів натрію і калію методом полум'яної фотометрії. Титровані кислоти та амоній визначали за методикою С.І. Рябова [4]. Цифровий матеріал проаналізовано з використанням комп'ютерної програми "Statistica for Windows", "Version 5" з визначенням t критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Показники циркадіанного ритму екскреторної функції нирок наведені в таблиці 1.

Із даних, наведених у таблиці 1, чітко видно, що в інтактних тварин екскреторна функція характеризується наявністю циркадіанного ритму, коли в темнову фазу добового циклу параметри функціонального стану нефрону перебувають в

**Ключові слова:** експериментальний нефрит, циркадіанний ритм.

акрофазі, а в денні години – у батифазі. При експериментальному нефриті на 6-й день хвороби теж зберігаються ознаки характерного циркадіанного ритму, однак при зіставленні окремих показників функції нирок з інтактними тваринами можна дійти висновку, що в нічні години екскреція ендogenous креатиніну, іонів калію підвищувалась, а виведення іонів натрію мало тенденцію до зниження. Різноюнаправленість параметрів функціонального стану нирок при експериментальному нефриті вказує на розвиток десинхронозу.

З метою виявлення компенсаторних реакцій з боку гломеруло-тубулярного і тубуло-тубулярного балансів при експериментальному нефриті проведено визначення параметрів клубочкової фільтрації і канальцевої реабсорбції іонів натрію і води (табл. 2).

Із наведених даних видно, що в денні години, коли показники екскреторної функції нирок у тварин з експериментальним нефритом знаходяться в стані батифази, має місце зниження швидкості гломерулярної фільтрації і фільтраційного заряду іонів натрію на тлі падіння інтенсивності реабсорбції води і відсутності змін сумарної реабсорбції іонів натрію. У той же час, у дану фазу добового циклу проксимальний транспорт іонів натрію суттєво знижувався, однак це не призводило до втрати даного електроліту із сечею завдяки чіткій активації дистального транспорту іонів натрію (групи порівняння І-ІІ). Між фільтраційним зарядом натрію і його проксимальним транспортом зберігається високий ступінь кореляційної спряженості ( $r=+0,994$ ,  $p<0,01$ ) при  $r=+0,999$ ,  $p<0,01$  в інтактних тварин). Кореляційна спряженість між фільтраційним зарядом іонів натрію і дистальним транспортом, і між проксимальною і дистальною його реабсорбцією при нефриті в денні години втрачалась ( $r=-0,087$ ,  $p>0,05$  і  $r=-0,096$ ,  $p>0,05$ ), у той час, коли в інтактних тварин цей коефіцієнт становив  $r=+0,804$ ,  $p<0,01$  і  $r=+0,824$ ,  $p<0,01$  відповідно.

У темнову фазу добового циклу швидкість клубочкової фільтрації і фільтраційного заряду натрію у тварин з експериментальним нефритом порівняно з інтактними тваринами (групи ІІІ-ІV) – знижувались, що є характерним для даної патології нирок. Інтенсивність сумарної реабсорбції іонів натрію падала на тлі зниженого проксимального і активації дистального транспорту даного іона. При цьому спряженість



Таблиця 1

**Циркадіанний ритм екскреторної функції нирок у щурів на 6-й день експериментального нефриту за умов 5 % водно-етанолового навантаження та звичайного освітлення (M±m)**

Характер експерименту Досліджувані показники		Години дослідження 11 <sup>00</sup> -13 <sup>00</sup>		Години дослідження 23 <sup>00</sup> -1 <sup>00</sup>	
		Інтактні тварини	5-й день нефриту	Інтактні тварини	5-й день нефриту
		I група	II група	III група	IV група
Діурез (мл/год)		4,09±0,17	3,97±0,14	4,91±0,22 p <sub>1</sub> <0,05	4,50±0,19 p <sub>2</sub> <0,05
Екскреція	креатиніну (мкМоль/год)	3,33±0,16	3,88±0,09 p <sub>3</sub> <0,05	4,23±0,14 p <sub>1</sub> <0,01	4,55±0,13 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,05
	іонів натрію (мкекв/год)	181,8±7,31	176,2±35,0 p <sub>3</sub> <0,05	355,8±25,6 p <sub>1</sub> <0,01	327,3±13,6 p <sub>2</sub> <0,01
	іонів калію (мкекв/год)	0,61±0,05	0,83±0,15	0,88±0,07 p <sub>1</sub> <0,01	1,08±0,06 p <sub>4</sub> <0,01
	титрованих кислот (мкМоль/год)	10,68±1,12	15,55±1,30 p <sub>3</sub> <0,05	20,09±1,15 p <sub>1</sub> <0,01	18,47±3,22
	амонію (мкМоль/год)	88,2±4,25	87,5±3,5	109,9±3,83 p <sub>1</sub> <0,05	106,0±3,72 p <sub>2</sub> <0,05
	білка (мг/год)	4,57±0,20	4,42±0,15	5,50±0,25 p <sub>1</sub> <0,05	5,50±0,22 p <sub>2</sub> <0,05
Число спостережень		12	12	12	12

Примітки: p<sub>1</sub> – ступінь вірогідної різниці між тваринами I і III групи; p<sub>2</sub> – ступінь вірогідної різниці між тваринами II і IV групи; p<sub>3</sub> – ступінь вірогідної різниці між тваринами I і II групи; p<sub>4</sub> – ступінь вірогідної різниці між тваринами III і IV групи

Таблиця 2

**Показники швидкості клубочкової фільтрації і канальцевої реабсорбції іонів натрію і води на 6-й день експериментального нефриту за умов 5 % водно-етанолового навантаження та звичайного освітлення (M±m)**

Характер експерименту Досліджувані показники		Години дослідження 11 <sup>00</sup> -13 <sup>00</sup>		Години дослідження 23 <sup>00</sup> -1 <sup>00</sup>	
		Інтактні тварини	5-й день нефриту	Інтактні тварини	5-й день нефриту
		I група	II група	I група	II група
Клубочкова фільтрація (мкл/хв)		452,6±19,9	320,27±7,4 p <sub>3</sub> <0,01	583,6±18,1	371,9±10,9 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,01
Канальцева реабсорбція води (%)		92,40±0,69	89,71±0,26	93,02±0,17	89,8±0,02 p <sub>4</sub> <0,01
Фільтраційний заряд іонів натрію (мкекв/хв)		62,02±2,78	48,84±1,13 p <sub>3</sub> <0,01	78,78±2,44 p <sub>1</sub> <0,01	56,72±1,67 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,01
Реабсорбція іонів натрію (%)		97,54±0,04	97,06±0,57	96,26±0,19 p <sub>1</sub> <0,01	95,22±0,26 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,05
Дистальний транспорт натрію (мкекв/хв)		3,09±0,14	3,58±0,23 p <sub>3</sub> <0,05	2,55±0,25 p <sub>1</sub> <0,01	3,10±0,21 p <sub>4</sub> =0,05
Проксимальний транспорт натрію (мкекв/хв)		57,4±2,62	43,7±1,00 p <sub>3</sub> <0,05	78,78±2,44 p <sub>1</sub> <0,01	56,72±1,67 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,01
Число спостережень		12	12	12	12

Примітки: p<sub>1</sub> – ступінь вірогідної різниці між тваринами I і III групи; p<sub>2</sub> – ступінь вірогідної різниці між тваринами II і IV групи; p<sub>3</sub> – ступінь вірогідної різниці між тваринами I і II групи; p<sub>4</sub> – ступінь вірогідної різниці між тваринами III і IV групи

між фільтраційним зарядом іонів натрію і проксимальним транспортом зберігалась ( $r=+0,999$ ,  $p<0,01$ ), а між фільтраційним зарядом іонів натрію і дистальним транспортом, і між проксимальним і дистальним транспортом кореляційна спряженість становила  $r=+0,853$ ,  $p<0,01$  і  $r=+0,854$ ,  $p<0,01$ .

Отримані дані дозволяють дійти висновку, що, незважаючи на порушення окремих показників функціонального стану нефрону при експериментальному нефриті на тлі інтактного центрального пейсмейкера, нирка зберігає здатність підтримувати циркадіанний ритм завдяки компенсаторним змінам гломеруло-тубулярного і тубуло-тубулярного балансу. Відмінності у функціонуванні нирки у світлову і темнову фази добового циклу можуть бути зумовлені як мелатоніном, так і іншими біологічно-активними речовинами, наприклад серотоніном і дофаміном, роль яких у регуляції біоритму центрального пейсмейкера добре аргументована [3, 5, 6, 7].

### Висновок

При експериментальному нефриті порушуються параметри екскреторної функції нирок, однак компенсаторні зміни гломеруло-тубулярного і тубуло-тубулярного балансів на тлі інтактного центрального пейсмейкера дозволяють зберігати характерний циркадіанний ритм функціонального стану нефрону.

**Перспектива дослідження.** Планується подальше дослідження ролі серотоніну та дофаміну в регуляції нирками циркадіанного ритму на тлі блокади центрального пейсмейкера.

### Література

1. Кушнір І.Г. Вплив мелатоніну на циркадіанний ритм екскреторної функції нирок білих щурів / І.Г. Кушнір // *Арх. клін. та експерим. мед.* – 2009. – Т. 18, № 1. – С. 11-13.
2. Кушнір І.Г. Вплив серотоніну на екскреторну функцію нирок за умов зміненої фотоперіодичності // *Клін. та експерим. патол.* – 2010. – Т. IX, № 1 (31). – С. 27-29.

3. Кушнір І.Г. Нейротрансмітерні механізми циркадіанного ритму / І.Г. Кушнір // *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.* – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 32-37.
4. Рябов С.И. Функциональная нефрология / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин. – СПб.: Лань. 1997. – 300 с.
5. Biology of mammalian photoperiodism and the critical role of the pineal gland and melatonin / B. Malpaux, M. Migaud, H. Tricoire [et al.] // *J. Biol. Rhythms.* – 2001. – Vol. 16. – P. 336-347.
6. Cagampang F.R. Diurnal and circadian changes of serotonin in the suprachiasmatic nuclei: regulation by light and an endogenous pacemaker / F.R. Cagampang, S.T. Inouye // *Brain Res.* – 1994. – Vol. 639, № 1. – P. 175-179.
7. Duffield G.E. Investigation into the Regulation of the circadian system by Dopamine and Melatonin in the Adult Siberian Hamster (*Phodopus sungorus*) / G.E. Duffield, Hasting, Ebling // *J. of Neuroendocrinology.* – 1998. – Vol. 10, № 11. – P. 871-884.
8. Effects of melatonin administration to rats with glycerol-induced acute renal failure / F.F. Fabia, G.K. Adilton, J. Patricia [et al.] // *Renal failure.* – 2002. – Vol. 24, № 6. – P. 735-746.
9. Effect of melatonin on hyperlipidemic nephropathy under constant light exposure / I. Tunesz, M.C. Munoz, M. Feijoo-Lopez [et al.] // *J. Physiol Biochem.* – 2002. – Vol. 58, № 2. – P. 109-114.
10. Melatonin attenuated acute renal failure and oxidative stress induced by mercuric chloride in rats / M. Nava, F. Romeo, Y. Quiroz [et al.] // *Am. J. Physiol, renal physiol.* – 2000. – Vol. 279, № 1. – P. 910-918.
11. Schibler U. The 2008 Pittendrigh/Aschoff Lecture: Peripheral Phase Coordination in the Mammalian Circadian Timing System / U. Schibler // *J. of Biological Rhythms.* – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 3-15.

## ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДИАННОГО РИТМА ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕФРИТЕ

*Л.Г. Доцюк, Т.М.Бойчук, И.Г. Кушнир, Г.И. Кокочук*

**Резюме.** В опытах на крысах показано, что при экспериментальном нефрите имеет место нарушение экскреторной функции почек, однако гломеруло-тубулярный и тубуло-тубулярный балансы в нефроне позволяют сохранять признаки циркадианного ритма.

**Ключевые слова:** экспериментальный нефрит, циркадианный ритм.

## CHARACTERISTICS OF THE CIRCADIAN RHYTHM OF THE RENAL FUNCTION IN EXPERIMENTAL NEPHRITS

*L.G. Dotsyuk, T.M. Boichuk, I.G. Kushnir, G.I. Kokoshchuk*

**Abstract.** In experiments on rats it is demonstrated that a disturbance of the excretory renal function occurs in experimental nephritis, however, the glomerulotubular and tubulotubular balances in the nephron enable to preserve signs of the circadian rhythm.

**Key words:** experimental nephritis, circadian rhythm.

Yu. Fedkovich National University (Chernivtsi)  
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.С. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 56-58

Надійшла до редакції 21.12.2011 року

УДК 616.831-001-036.869-02:616.831-008.6-018.834]-07

*Б.В. Задорожна***КЛІНІЧНО-БІОХІМІЧНІ ЗІСТАВЛЕННЯ ПРИ КІРКОВО-ВОГНИЩЕВОМУ СИНДРОМІ ВІДДАЛЕНОГО ПЕРІОДУ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ**

Національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

**Резюме.** Наведені результати дослідження вмісту нуклеїнових кислот, середніх молекул (СМ), L-аргініну, активності нуклеаз, перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у сироватці крові та вмісту нітратів у сечі хворих у зіставленні з клінічною симптоматикою домінуючого кірково-вогнищевому синдрому віддаленого періоду черепно-мозкової травми (ЧМТ).

**Ключові слова:** віддалений період ЧМТ, кірково-вогнищевий синдром, нуклеїнові кислоти, нуклеази, перекисне окиснення ліпідів, середні молекули, оксид азоту.

**Вступ.** Ріст ЧМТ спостерігається у всіх країнах світу [2]. У 50-90 % випадків після перенесеної ЧМТ зберігається неврологічна патологія або формуються нові неврологічні синдроми [7]. За даними різних авторів, кірково-вогнищевий синдром є провідним у 60 % осіб із віддаленими наслідками ЧМТ [1, 3].

Останнім часом багато дослідників надають велике значення діагностичним і прогностичним можливостям дослідження біохімічних показників, які відображують розлади внутрішньоклітинних регуляторних процесів при конкретній патології ЦНС [15, 16]. Одним із таких напрямків є дослідження гомеостазу нуклеїнових кислот, рівня СМ, активності нуклеаз, ПОЛ, обміну оксиду азоту.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості патогенезу кірково-вогнищевому синдрому у віддаленому періоді ЧМТ на основі зіставлення результатів клінічно-неврологічного обстеження пацієнтів із травматичною хворобою головного мозку (ТХГМ) та дослідження гомеостазу нуклеїнових кислот і нуклеаз, рівня ендогенної інтоксикації та обміну оксиду азоту.

**Матеріал і методи.** Для розв'язання поставлених завдань проведено комплексне клінічно-параклінічне обстеження 59 пацієнтів у віддаленому періоді ЧМТ, в яких у клінічній картині ТХГМ домінував кірково-вогнищевий синдром. Факт перенесеної травми, її тяжкість та характер визначали на основі вивчення анамнезу і медичних даних лікувальних закладів, де хворі перебували на лікуванні в гострому періоді травми. Тяжкість травми визначалася відповідно до прийнятої в нашій країні класифікації черепно-мозкових травм [13]. Середній вік пацієнтів складав  $(40,00 \pm 0,64)$  років. Групу контролю I (контрольна група I) склали 22 практично здорові особи середнього віку –  $(38,27 \pm 1,81)$  років та 20 осіб віком  $(39,60 \pm 2,10)$  років, що перенесли ЧМТ, але не мали ніяких проявів порушення функції мозку (контрольна група II). Хворі обстежувалися через шість місяців із моменту отримання травми, до 20 і більше років, що дозволило охопити практично весь резидуальний період перебігу травматичної хвороби головного мозку.

Кров для дослідження брали з ліктьової вени натще. Вміст нуклеїнових кислот у сироватці крові визначали за методом, запропонованим Р.Г. Цанаєвим та Г.Г. Марковим [12]. Активність нуклеаз сироватки крові визначали за модифікованими спектрофотометричними мікрометодами В.М. Коновець і А.П. Левицького для РНК-аз [8], О.І. Самойлюк та ін. – для ДНК-аз [10]. Для кількісної оцінки одержані результати виражали в міліюдиницях на мілілітр (мО/мл). Визначення продуктів ПОЛ у сироватці венозної крові проводилося за спектрофотометричним методом Р.А.Тімірбулатова і Є.І.Селезньова (1981) [11]. Для кількісної оцінки отриманих результатів використовували величину оптичної густини (умовні одиниці). Вміст СМ у сироватці крові визначали за скринінговим методом Н.І. Габріелян та В.І. Ліпатової [5]. Вміст L-аргініну в сироватці крові визначали за допомогою фотометричного методу, в основу якого покладена реакція  $\alpha$ -нафтолу з гіпобромідним реактивом [4]. Пробу сечі забирали з ранкової порції, вміст нітратів визначали за методом П.П. Голікова і спів-авторів [6].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Кірково-вогнищевий синдром у більшості випадків (54,2%) спостерігався в осіб із давністю травми від одного до п'яти років (табл. 1). Він, в основному, проявлявся пірамідною недостатністю, різного ступеня вираженості координаторними розладами (мозочкова та лобна атаксія), порушенням вищих мозкових функцій. У діагнозі переважала легка органічна симптоматика. Клінічні прояви вогнищевому ураження головного мозку у вигляді геміпарезу та афазії спостерігалися рідше: у 14,1 % (39 осіб) і 4,3 % (12 осіб) випадків відповідно.

Кірково-вогнищевий синдром, в основному, виявлявся у пацієнтів із наслідками перенесеної тяжкої (50,8 %) та середньотяжкої (49,2 %) ЧМТ.

З однаковою частотою (49,2 %) кірково-вогнищевий синдром траплявся в осіб із наслідками перенесеного важкого та середньої тяжкості забою головного мозку. Тільки в одного пацієнта (1,6 %) він був наслідком дифузного аксонального ушкодження.

Таблиця 1

## Давність травми в осіб з кірково-вогнищевим синдромом

Час після травми	Кількість осіб	
	абс.	%
від 6 місяців до 1 року	6	10,2
від 1 року до 5 років	32	54,2
від 5 років до 10 років	10	16,9
від 10 років до 20 років	7	11,9
20 і більше років	4	6,8
Всього	59	100,0

Таблиця 2

## Вміст ДНК, РНК, нуклеїнових кислот, ПОЛ, СМ, L-аргініну у венозній крові та нітратів у сечі осіб із кірково-вогнищевим синдромом у віддаленому періоді ЧМТ та осіб груп контролю

Досліджуваний показник	Особи з кірково-вогнищевим синдромом	Контроль I	Контроль II
ДНК (мг/л)	8,90±0,45 P <sub>0</sub> <0,05 P <sub>1</sub> <0,05	3,63±0,15	3,69±0,19
РНК (мг/л)	723,2±20,1 P <sub>0</sub> <0,05 P <sub>1</sub> <0,05	423,6±15,8	462,7±19,2
Лужна ДНК-аза (МО/мл)	27,45±0,21 P <sub>0</sub> <0,05 P <sub>1</sub> <0,05	14,81±0,84	14,89±0,17
Лужна РНК-аза (МО/мл)	25,27±0,28 P <sub>0</sub> <0,05 P <sub>1</sub> <0,05	12,59±0,96	12,77±0,10
Кисла ДНК-аза (МО/мл)	26,03±0,29 P <sub>0</sub> <0,05 P <sub>1</sub> <0,05	13,19±0,71	12,44±0,13
Кисла РНК-аза (МО/мл)	24,16±0,49 P <sub>0</sub> <0,05 P <sub>1</sub> <0,05	14,60±0,81	14,79±0,26
ПОЛ (ум. од.)	0,193±0,008 P <sub>0</sub> <0,05 P <sub>1</sub> <0,05	0,065±0,006	0,067±0,003
СМ (ум. од.)	0,591±0,019 P <sub>0</sub> <0,05 P <sub>1</sub> <0,05	0,281±0,031	0,282±0,026
L-аргінін (мкг/мл)	17,68±0,69 P <sub>0</sub> >0,05 P <sub>1</sub> >0,05	19,15±0,52	19,19±0,29
Нітрати (мкмоль/л)	1,076±0,288 P <sub>0</sub> >0,05 P <sub>1</sub> >0,05	0,595±0,049	0,611±0,039

Примітка. P<sub>0</sub> – вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю I; P<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю II

Серед пацієнтів із кірково-вогнищевим синдромом домінували чоловіки (по 28,8 %) віком від 30 до 49 років, особи обох статей віком від 40 до 49 років (33,9 %) та віком від 30 до 39 років (32,2 %). Менша кількість пацієнтів була віком до 30 років (22 %) й удвічі менша – після 50 років (11,9 %).

Найчастіше спостерігалось поєднання кірково-вогнищевого синдрому з астенічним (50 випадків, 84,7 %), із синдромом вегето-судинної дистонії (45 випадків, 76,3 %), ліквородинамічним синдромом (29 випадків, 49,2 %). Рідше (14 випадків, 23,8 % і 12 випадків, 20,3 % відповідно) траплялися його поєднання з психоорганічним синдромом та синдромом післятравматичної епілепсії.

При візуалізації наслідків ЧМТ методом КТ виявлені вогнищеві зміни різної локалізації та вираженості. Легко виражені морфологічні зміни (у 25 пацієнтів) проявлялися локальними, чітко окресленими ділянками зниженої щільності, розміром до 4,5 см у діаметрі. Вони розташовувалися в корі і прилеглий білій речовині лобової, скроневої частки, займаючи частину її або весь полюс, досягаючи передніх або нижніх рогів шлуночкової системи. Крім того, виявлялися ділянки незначно підвищеної щільності, що свідчить про наявність негрубих рубцевих змін і кістозних порожнин невеликих розмірів. Такі зміни здатні викликати помірні розлади ліквороциркуляції (у 21 пацієнта спостерігався помірно виражений гіпертензивний синдром).

Виражені вогнищеві зміни (10 пацієнтів) характеризувалися великими зонами (більше 4,5 см у діаметрі) нерівномірного зниження щільності, на тлі яких були високої щільності утвори різної форми і розмірів. Така картина свідчила про наявність виражених гліальних рубців, а також сполучнотканинних порожнин у зоні рубцево-спайкового й атрофічного процесів.

Виявлені методом КТ ознаки обмеженого арахноїдиту в пацієнтів, які перенесли відкриту ЧМТ, у нашому дослідженні не супроводжувалися типовою для актуального автоімунного проліферативного спайкового процесу клінічною картиною. Виходячи із сучасних засад діагностики арахноїдиту, в обстежених нами осіб не було підстав для його підтвердження.

Результати дослідження вмісту нуклеїнових кислот, СМ, L-аргініну, активності нуклеаз, ПОЛ у сироватці крові та вмісту нітратів у сечі здорових осіб та осіб із домінуючим кірково-вогнищевим синдромом у віддаленому періоді ЧМТ представлені в таблиці 2.

Як видно з даних табл. 2, у сироватці крові осіб із кірково-вогнищевим синдромом вірогідно ( $p < 0,05$ ) збільшувалася кількість ДНК порівняно з I (у 2,5 раза) та II (у 2,4 раза) контрольними групами. Вміст РНК у сироватці крові цих обстежених також вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищував показники обох груп контролю (в 1,7 та 1,6 раза відповідно), що, на нашу думку, пов'язано з безпосереднім пошкодженням мозкової тканини при тяжчій травмі.

Нами виявлений вірогідний ріст ( $p < 0,05$ ) активності всіх нуклеаз сироватки венозної крові в пацієнтів з провідним кірково-вогнищевим синдромом по відношенню до двох груп контролю (табл. 2). Так, активність лужних нуклеаз (ДНК-ази і РНК-ази) вірогідно вища ( $p < 0,05$ ) за показники I (у 1,9 і 2 раза відповідно) та II (у 1,8 і 2 рази відповідно) контрольних груп ( $p < 0,05$ ), а активність кислих ДНК-ази і РНК-ази істотно перевищувала значення I (у 2 і 1,7 раза) та II (у 2,1 і 1,6 раза) контрольних груп відповідно ( $p < 0,05$ ).

Як видно з табл. 2, у сироватці крові пацієнтів із кірково-вогнищевим синдромом простежувалася висока активність ПОЛ, яка в три рази вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищувала параметри обох контрольних груп.

Визначення вмісту СМ у периферичній крові осіб із кірково-вогнищевим синдромом (табл. 2) свідчило про вірогідне ( $p < 0,05$ ) збільшення їх кількості порівняно з обома контрольними групами (у 2,1 раза).

Вміст L-аргініну в сироватці крові осіб із кірково-вогнищевим синдромом (табл. 2) вірогідно не відрізнявся від показників обох груп контролю ( $p > 0,05$ ). Проте у вказаній групі післятравматичних пацієнтів простежувалася тенденція до його зниження, що може свідчити про період імуносупресії.

У пацієнтів із кірково-вогнищевим синдромом (табл. 2) простежувалася тенденція до підвищення вмісту нітратів у сечі, яка, однак, не носила ознак вірогідності ( $p > 0,05$ ) по відношенню до двох контрольних груп ( $p > 0,05$ ).

Потрібно відмітити, що збільшення ДНК і РНК у сироватці периферичної крові осіб із кірково-вогнищевим синдромом вказує на пошкодження не тільки нейрону, але і його ядра, оскільки відомо, що ДНК міститься в ядрі клітини. Це пов'язано з тим, що вказаний синдром є віддаленими наслідками середньотяжкої чи тяжкої ЧМТ. Тобто, збільшення ДНК у сироватці крові вказує на пряму залежність домінуючого посттравматичного синдрому від тяжкості перенесеної травми мозку.

Очевидно, внаслідок травматичного ушкодження головного мозку запускається каскад деструктивних процесів руйнації нейронів, що продовжується і після гострого клінічного періоду захворювання, та призводить до виникнення травматичної хвороби головного мозку.

Відомо, що нуклеази є вкрай необхідними ферментами, без яких неможливий клітинний обмін нуклеїнових кислот, бо вони беруть участь як у розпаді останніх, так і в їх синтезі, що і пояснює, на нашу думку, аналогічну до нуклеїнових кислот динаміку змін їхньої активності. Окрім цього, можна припустити, що виявлений нами ріст активності нуклеаз сироватки венозної крові в осіб із посттравматичними синдромами може свідчити про постійні репаративні процеси нейронального оновлення головного мозку внаслідок

підвищення руйнації його клітин у відповідь на дію пошкоджувальних чинників.

Наші дані свідчать, що активність нуклеаз сироватки венозної крові збільшується пропорційно до тяжкості перебігу травматичної хвороби головного мозку і залежить від вираженості домінуючого посттравматичного синдрому.

Значне підвищення інтенсивності вільнорадикального окиснення може відігравати важливу роль у патогенезі деструктивних процесів і розвитку синдрому ендогенної інтоксикації при виникненні посттравматичних синдромів. Активація ПОЛ і накопичення проміжних продуктів обміну в клітинних мембранах призводить до зміни ліпід-білкової взаємодії в них із подальшим порушенням процесів проникності і виходом продуктів метаболізму в екстрацелюлярний матрикс. У результаті вказаних процесів спостерігається прогресуючий розвиток поліорганної недостатності, що замикає порочне коло ендотоксикозу. Ендогенна інтоксикація є більш вираженою в осіб із наслідками середньотяжких і тяжких ЧМТ, за наявності виражених органічних уражень мозку, що істотно обтяжує перебіг післятравматичних синдромів.

Таким чином, представляється перспективним використання показників пероксидного окиснення ліпідів як одного з критеріїв визначення тяжкості домінуючого посттравматичного синдрому. Дане визначення стане особливо корисним у тих випадках, коли потрібно доповнити схему базисної симптоматичної терапії осіб із травматичною хворобою головного мозку засобами корекції окиснювального гомеостазу.

Значний підйом рівня СМ при кірково-вогнищевому синдромі підтверджує наявність процесів деструкції в тканинах мозку цих хворих. Отримані нами дані ще раз засвідчують наявність у всіх осіб із травматичною хворобою головного мозку прогресуючих метаболічних порушень. Наші дані збігаються з даними різних авторів, які довели, що за ступенем вираженості синдрому ендогенної інтоксикації можна судити про тяжкість основного захворювання та прогнозувати його перебіг [9, 14].

Концентрація СМ у плазмі крові є індикатором глибини і зворотності травматичної ендогенної інтоксикації, а вивчення їх концентраційних характеристик у динаміці травматичної хвороби головного мозку дозволить намітити шляхи керованої корекції, скласти об'єктивні уявлення про її тенденції та прогноз.

Дослідження СМ, як показників ендогенної інтоксикації дозволить отримати додаткову інформацію про характер метаболічних порушень та об'єктивно оцінити ступінь тяжкості травматичної хвороби.

#### Висновок

Поруч із клінічними проявами захворювання можна виділити наявність порушень гомеостазу нуклеїнових кислот і нуклеаз, ендогенної інтоксикації (підвищений рівень перекисного окиснен-

ня ліпідів і середніх молекул) та відсутність порушень у процесах обміну оксиду азоту.

**Перспективи подальших досліджень.** Використання наведених нами алгоритмів діагностики кірково-вогнищевого синдрому віддаленого періоду черепно-мозкової травми допоможе клініцистам у постановці адекватного діагнозу, а відтак і проведенні патогенетичної терапії з урахуванням його чільних клінічно-біохімічних особливостей.

#### Література

1. Бицадзе А.Н. Клинико-патогенетическое обоснование и терапевтические аспекты отдаленных последствий черепно-мозговых травм: автореф. дис. на соиск. науч. степ. к.мед.н. / А.Н. Бицадзе. – Л., 1990. – 24 с.
2. Влияние гидроцефалии на структурно-функциональные взаимоотношения при отдаленных последствиях легкой черепно-мозговой травмы / В.Д. Деменко, В.А. Ярош, В.М. Нартон [и др.] // Пробл. мед. науки та освіти. – 2006. – № 1. – С. 55-56.
3. Волошин П.В. Неврологические аспекты периодизации черепно-мозговой травмы / П.В. Волошин, И.И. Шогам // Вопр. нейрохирургии. – 1990. – № 6. – С. 25-27.
4. Времеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / Времеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. – К.: Здоров'я, 1988. – 198 с.
5. Габриэлян Н.И. Опыт использования показателей средних молекул и крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лаб. дело. – 1993. – № 3. – С. 138-140.
6. Динамика экскреции конечного продукта оксида азота нитрата с мочой при перитоните / П.П. Голиков, С.Б. Матвеев, Г.В. Пахомова [и др.] // Клин. лаб. диагност. – 1999. – № 9. – С. 17-18.
7. Живолупов С.А. Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга и основные направления их коррекции / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, С.В. Коломенцев // Ж. неврол. и психиатрии. – 2009. – № 10. – С. 49-53.
8. Коновец В.М. Щелочная и кислая рибонуклеаза людей разного возраста / В.М. Коновец, А.П. Левицкий // Укр. биохим. ж. – 1973. – № 4. – С. 21-22.
9. Корякина Е.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений / Е.В. Корякина, С.В. Белова // Клин. и лаб. диагност. – 2004. – № 3. – С. 3-8.
10. Самойлюк О.И. Дезоксирибонуклеазы слюнных желез и плазмы: автореф. дис. на соиск. науч. степ. к.мед.н. / О.И. Самойлюк. – К., 1979. – 25 с.
11. Тимирбулатов Р.А. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р.А. Тимирбу-

- латов, Е.И. Селезнев // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 209-211.
12. Цанаев Р.Г. К вопросу о количественном спектрофотометрическом определении нуклеиновых кислот / Р.Г. Цанаев, Г.Г. Марков // Биохимия. – 1960. – Т. 25, № 1. – С. 151-159.
13. Черепно-мозгова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги: [навч.-метод. посібник] / Є.Г. Педаченко, І.П. Шлапак, А.П. Гук, М.М. Пилипенко. – К.: ВАРТА, 2007. – 312 с.
14. Clark W.R. Middle molecules and small-molecular-weight proteins in ESRD: Properties and strategies for their removal / W.R. Clark, J.F. Winchester // Adv. Ren. Replace Ther. – 2003. – Vol. 10, № 4. – P. 270-278.
15. Conrad A.I. Quantifying HIV-I RNA using the polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid and serum of seropositive individuals with and without neurologic abnormalities / A.I. Conrad, P. Scmidt, K. Syndulko // J. Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirology. – 1995. – № 4. – P. 425-435.
16. Demolopoulos H.B. The free radical pathology and the microcirculation in the major, central nervous system disorders / H.B. Demolopoulos, E.S. Flamm, D.D. Pietronegro // Acta physiol. Scand. – 1980. – Suppl. 492. – P. 91-119.

### КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ КОРКОВО-ОЧАГОВОМ СИНДРОМЕ ОТДАЛЕННОГО ПЕРИОДА ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

*Б.В. Задорожная*

**Резюме.** Приведены результаты исследования содержания нуклеиновых кислот, средних молекул (СМ), L-аргинина, активности нуклеаз, перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови и содержания нитратов в моче больных в составлении с клинической симптоматикой доминирующего корково-очагового синдрома отдаленного периода черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

**Ключевые слова:** отдаленный период ЧМТ, церебрально-очаговый синдром, нуклеиновые кислоты, нуклеазы, перекисное окисление липидов, средние молекулы, оксид азота.

### CLINICOBIOCHEMICAL COMPARISONS IN CORTICOFOCAL SYNDROME OF A REMOTE PERIOD OF CRANIOCEREBRAL TRAUMA

*B.V. Zadorozhna*

**Abstract.** The author has submitted the results of the research of the content of nucleic acids, middle-sized molecules (MM), L-arginine, the activity of nucleases, lipid peroxidation (LPO) in the blood serum and the content of nitrates in the patients' urine as compared with the clinical symptomatology of the dominant corticofocal syndrome of a remote period of a craniocerebral trauma (CCT).

**Key words:** CCT remote period, corticofocal syndrome, nucleic acids, nucleases, lipid peroxidation, middle-sized molecules, nitric oxide.

Danylo Halyts'kiy National Medical University (L'viv)

Рецензент – проф. В.М. Пашковський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 59-63

Надійшла до редакції 08.02.2012 року

УДК 616.64-002-06-073.43

В.І. Зайцев<sup>1</sup>, О.І. Миндреску<sup>2</sup>, І.З. Браславська<sup>2</sup>, Т.М. Ключевська<sup>2</sup>,  
Л.Б. Міняйло<sup>2</sup>, Я.Д. Ключевська<sup>2</sup>

## ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

<sup>2</sup>Обласна клінічна лікарня, м. Чернівці

**Резюме.** Проведено дослідження 253 чоловіків із хронічним простатитом. При УЗД найчастіше діагностувалися зміни структури передміхурової залози (у 89 % пацієнтів), рідше зміни придатків яєчок (у 56 %) та порушення структури власне яєчок (у 12 %). У 17 % пацієнтів виявлені кальцинати в паренхімі передміхурової залози. Найбільш типовими збудниками в обсте-

жених пацієнтів були хламідії та молікути (54 % та 47 % відповідно), які часто поєднувалися з умовно-патогенною коково-бацилярною мікрофлорою.

**Ключові слова:** ультразвукова діагностика, простатит, кальцифікація.

**Вступ.** Проблема топографічної діагностики розповсюдження процесу при запальних процесах статевої системи (ЗПСС) чоловіків, перш за все при хронічному простатиті (ХП), була та залишається актуальною [1, 2]. Незважаючи на появу сучасних високоспецифічних методів виявлення збудників запального процесу, якість як етіологічного, так і топографічного діагнозу далека від оптимальної [3, 4]. ЗПСС як у чоловіків, так і в жінок, викликають глибокі порушення в репродуктивній системі, які все частіше захоплюють декілька органів. Зміни мікробного пейзажу ЗПСС, які спостерігаються останні 10 років, проявляють резистентні штами та полімікробні асоціації значно ускладнили як діагностику, так і лікування таких пацієнтів [5, 6].

Установлення розповсюдження запального процесу часто є непростим завданням. Ми вважаємо, що нарівні з етіологічним чинником, встановлення локалізації патологічного процесу є найбільш вагомим фактором, який повинен братись до уваги при визначенні всіх особливостей курсу лікування – його тривалості, використання допоміжних препаратів, вибору методів фізіотерапевтичних процедур [7].

Серед методів установлення топографічного діагнозу одне з найважливіших місць посідає УЗД. Незважаючи на велику кількість публікацій з цієї проблеми, кореляційні особливості змін структури різних органів статевої системи при ХП чітко не описані.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості змін структури різних органів статевої системи при ХП.

**Матеріал і методи.** Чоловіки із ХП (253 особи) віком від 19 до 66 років, більшість віком 23-35 років. Запальний процес локалізувався в уретрі, передміхуровій залозі (ПЗ), придатках яєчок у різних комбінаціях. Усі пацієнти підлягали загальноклінічному та урологічному обстеженню, трансабдомінальному та трансректальному УЗД ПЗ, сім'яних міхурців та УЗД органів мошонки. Виявлення збудників проводили методами рутинної мікроскопії препаратів, імунофлу-

оресценції, засівів на середовища та виявлення антитіл за допомогою імуноферментного аналізу.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Серед обстежених пацієнтів у 99 осіб (39 %) діагностовано ізольоване ураження ПЗ, відповідно у 154 (61,0 %) осіб запальний процес викликав також зміни в органах мошонки. При мікробіологічному обстеженні уретри та ПЗ найчастіше траплялися хламідії (54 %), коково-бацилярна флора (57 %) та молікути (уреаплазма та мікоплазма, 47 %, табл. 1).

Привертає увагу, що більш ніж у третини пацієнтів виділено три та більше мікроорганізмів, які могли слугувати етіологічним чинником запального процесу в статевих шляхах.

При УЗД найчастіше ми діагностували зміни ПЗ (у 85 % пацієнтів), рідше – зміни придатків яєчок (у 56 %), ще рідше відзначали порушення структури власне яєчок (у 12 %).

У нормі ПЗ являє собою паренхіматозний орган гомогенної будови середніми розмірами 40-30 мм (об'єм 10-15 см<sup>3</sup>). Паренхіма ПЗ гомогенна, оточена чіткою капсулою у вигляді безперервного гіперденсного утворення товщиною 1-2 мм [8, 9].

В обстежених хворих середній об'єм ПЗ становить 14,5±3,9 см<sup>3</sup>. Найбільш типовими змінами, виявленими під час УЗД, є порушення гомогенності паренхіми, які можуть проявлятися у декількох варіантах (табл. 2). Найчастіше виявляли нерівномірне збільшення ехогенності в перехідній зоні ПЗ. Достатньо часто при цьому визначали ділянки значно підвищеної щільності („гіперехогенні структури“) розмірами від 1 до 4-5 мм, що можна пов'язати з формуванням сполучної тканини як кінцевого етапу хронічного запального процесу. Як правило, у таких пацієнтів відзначалася достатньо виразна клінічна картина, а тривалість запального процесу оцінювалася у 2-5 років. Водночас неодноразово при первинному обстеженні пацієнта, за відсутності особливих скарг, ми знаходили подібну картину. Тому, на наш погляд, абсолютної кореляції між такого типу змінами ПЗ та активністю симптоматики немає.



Таблиця 1

## Найбільш типова мікрофлора в статевих шляхах обстежених пацієнтів

	Трихомонади	Молікути	Хламідії	Коково-бацилярна флора	Гриби роду Candida	Герпес
N	89	119	136	144	15	10
%	35	47	54	57	6	4

Таблиця 2

## Найбільш типові зміни передміхурової залози при УЗД в обстежених пацієнтів

	Негомогенність паренхіми	Гіперехогенні структури	“Кальцинати”	Порушення форми та контурів
Кількість пацієнтів	225	79	42	111
%	89	31	17	44

Рідше (у 21,2 % пацієнтів) під час УЗД виявляються гіперехогенні ділянки в ПЗ високої („кам’янистої”) щільності, що вказує на значні, незворотні зміни в структурі простатичної паренхіми. Такого типу утворення часто називають „кальцинатами” чи „конкрементами”, хоча ці терміни є дискусійними. На наш погляд, більш правомірним є термін „кальцинат”, враховуючи подібність до кальцинованих структур в інших органах, які утворюються за рахунок імбібіції сполуками Са склеротично змінених тканин. Термін „конкремент” традиційно вживається до щільних утворень (які також можуть містити солі Са), вільно розташованих у порожнинних просторах різних органів (найчастіше це сечовивідні та жовчовивідні шляхи).

У випадку загострення запального процесу ми спостерігали ділянки гіпоехогенної щільності, які найчастіше знаходилися по периферії органа. Достатньо часто такого типу зміни поєднувалися з існуванням гіперехогенних зон, що вказує на загострення хронічного процесу, а не на первинне гостре запалення.

Іншими достатньо типовими змінами були порушення форми та контурів ПЗ (40,4 % пацієнтів). Найчастіше виявляли неправильну форму органа за рахунок переважної локалізації патологічного процесу в одній із часток та нечіткість візуалізації капсули ПЗ. Останній тип змін часто поєднувався з гіпоехогенністю периферичних зон простатичної паренхіми.

При УЗД яечко в нормі являє собою парний орган середнім розміром 25x20x40 мм. Паренхіма яечка однорідна, представлена впорядкованим відображенням середньої інтенсивності. Білкова оболонка візуалізується у вигляді тонкої безперервної лінії зображення високої інтенсивності по краю яечка. Невелику кількість серозної рідини між оболонками яечка можна спостерігати у здорових чоловіків і вона визначається у вигляді вузької ехонегативної смужки завтовшки 2-3 мм [10, 11].

В обстежених пацієнтів зміни тканини яечка відзначалися відносно рідко. З них найбільш типові зміни щільності паренхіми – її негомогенність визначали в 11,5 % пацієнтів. У декількох пацієнтів при УЗД виявляли множинні гіперехогенні ділянки розмірами 1-2 мм, які знаходилися по всьому яечку. Ми розцінюємо такі зміни як перенесений орхіт, хоча тільки один пацієнт в анамнезі мав це захворювання. Описані в літературі при запущених процесах склероз стромы, атрофію паренхіми, формування гранулом у паренхімі яечка ми не виявляли жодного разу.

У 56,3 % випадків структура придатка яечка була неоднорідною, з нерівномірним підвищенням його ехогенності на всьому протязі. У 20,2 % пацієнтів траплялися кістозні утворення придатків різного розміру – від 2 до 7-8 мм. Як правило, це було більш типовим для пацієнтів із тривалим запальним процесом, які неодноразово проходили курси лікування. Часто в запальний процес втягуються оболонки яечка, що призводить до їх потовщення, появи вільної рідини навколо.

**Висновок**

У пацієнтів із хронічним простатитом найбільш типовими збудниками є хламідії та молікути (54 % та 47 % відповідно), які часто поєднуються з умовно-патогенною коково-бацилярною мікрофлорою. При УЗД найчастіше діагностували зміни структури передміхурової залози (у 85 % пацієнтів), рідше – зміни придатків яечок (у 12 %). Серед обстежених пацієнтів у 17 % при УЗД виявляли патологічні зміни передміхурової залози високої щільності («кальцинати»), що свідчить про незворотні зміни органа.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження в цьому напрямку можуть бути спрямовані на виявлення більш глибоких механізмів ураження паренхіми передміхурової залози та формування кальцинатів в означеного контингенту хворих, використання комп’ютерної

томографії як методу променевої діагностики, що краще за УЗД виявляє кальцинати передміхурової залози.

### Література

1. Горпінченко І.І. Сучасні підходи та шляхи оптимізації лікування хворих на хронічний простатит / І.І. Горпінченко, Є.А. Литвинець // Здоров'я чоловіка. – 2007. – № 3. – С. 48-56.
2. Сексологія и андрологія / Под ред. Возианова А.Ф., Горпінченко И.И. – К.: Абрис, 1997. – 880 с.
3. Sexual medicine. Sexual dysfunctions in men and women: monograph. / T.F. Lue, R. Basson, R.Rosen [et al.] // Health publications. – 2004. – 991 p.
4. Лопаткин Н.А. Заболевания предстательной железы / Н.А. Лопаткин // Междунар. мед. ж. – 1998. – № 1. – С. 96-101.
5. Золочевский А.С. Польшанен в лечении хронического простатита / А.С. Золочевский, Ю.А. Виненцов // Здоров'я чоловіка. – 2010. – № 2. – С. 92-94.
6. Wagenlehner F.M. Chlamydial infections in urology / F.M. Wagenlehner, W. Weidner, K.R. Naber // World J. Urol. – 2006. – № 24 (1). – P. 4-12.
7. Value of semen culture in the diagnosis of chronic bacterial prostatitis: a simplified method / A. Budia, J. Luis Palmero, E. Broseta [et al.] // Scand. J. Urol. Nephrol. – 2006. – № 40 (4). – P. 326-31.
8. Уолш П. Простата / Пер. с англ. / П. Уолш, Дж. Ф.Вортингтон. – М.: КРОН-ПРЕСС, 1998. – 320 с.
9. Юнда И.Ф. Болезни мужских половых органов / И.Ф. Юнда. – К.: Здоров'я, 1989. – 272 с.
10. Люлько А.В. Патоморфологічні зміни яєчок хворих на варикоцеле / А.В. Люлько, А.Л. Суварян, С.В. Садилов // Урологія. – 2010. – № 1. – С. 20-27.
11. Gonzalez-Jimenez M.A. Epididymal stereocilia in semen of infertile men: evidence of chronic epididymitis? / M.A. Gonzalez-Jimenez, C.A. Villanueva-Diaz // Andrologia. – 2006. – № 38 (1). – P. 26-30.

## ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА

*В.И. Зайцев, О.И. Миндреску, И.З. Браславская, Т.М. Ключевская, Л.Б. Миняйло, Я.Д. Ключевская*

**Резюме.** Проведено обстеження 253 чоловіків з хронічним простатитом. При УЗД діагностовані зміни структури простати (у 89 % пацієнтів), а також зміни придатків яєчок (у 56 %) і порушення структури самих яєчок (у 12 %). У 17% пацієнтів виявлені кальцинати у паренхіми простати. Найбільш типовими возбудителями у обстежених пацієнтів були хламідії і моликути (54 % та 47 % відповідно), часто в супроводженні умовно-патогенної кокково-бацилярної мікрофлори.

**Ключевые слова:** ультразвуковая диагностика, простатит, кальцификация.

## PECULIARITIES OF ULTRASOUND DIAGNOSIS OF CHRONIC PROSTATITIS

*V.I. Zaitsev, O.I. Myndresku, I.Z. Braslavskaja, T.M. Kliuchevs'ka, L.B. Miniailo, J.D. Kluchevs'ka*

**Abstract.** An examination of 253 men with chronic prostatitis has been carried out. Changes of the structure of prostate gland were most often diagnosed by means of US (in 89 % of the patients), as well as changes of the epididymides (in 56 %) and structural damages of the testes proper (12 %). Calcifications in the parenchyma of the prostate gland were revealed in 17 % of the patients. The most typical causative agents in the examinees were chlamidiae, molecutes (54 % and 47 % respectively) which were often combined with opportunistic and coccobacillary microflora.

**Key words:** US examination, prostatitis, calcification.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)  
Regional Clinical Hospital (Chernivtsi)

Рецензент – доц. С.Ю. Кравчук

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 64-66

Надійшла до редакції 26.12.2011 року

УДК 616.314.17-085-019

*М.О. Ішков, О.Б. Беліков, І.П. Бурденюк*

## ХАРАКТЕР МІКРОФЛОРИ КОРЕНЕВИХ КАНАЛІВ ПРИ ХРОНІЧНИХ ВЕРХІВКОВИХ ПЕРІОДОНТИТАХ ТА ЇЇ ПОРІВНЯЛЬНА ЧУТЛИВІСТЬ ДО ДІЇ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ IN VITRO

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Проведено вивчення характеру мікрофлори кореневих каналів при хронічних верхівкових періодонтитах та її порівняльна чутливість до дії лікарських форм антисептиків in vitro. Встановлено, що антимікробна активність досліджуваних препаратів зменшується в такій послідовності: діоксизоль > стоматофит-А > хлоргексидин > фурацилін. При багаторазовому дода-

ванні суспензії золотистого стафілокока встановлена низька виснажувальність бактерицидної активності діоксизолу.

**Ключові слова:** хронічний верхівковий періодонтит, мікрофлора кореневих каналів, антимікробна активність, діоксизоль, виснажувальність.

**Вступ.** Широке використання антимікробних препаратів з метою лікування різних захворювань з інфекційним компонентом бактеріальної та грибкової етіології призвело до появи і широкого розповсюдження резистентних штамів мікроорганізмів [1]. На жаль, стійкі до дії антисептичних лікарських засобів мікроби володіють підвищеною вірулентністю і тяжко піддаються впливу антисептичних препаратів [2, 3, 6].

Отже, вивчення характеру мікрофлори кореневих каналів у хворих на різні форми періодонтиту, а також визначення чутливості мікрофлори до дії антимікробних лікарських засобів є актуальним і сьогоденним [7]. Ефективність сучасних антисептичних лікарських форм часто залишається низькою і потребує ретельного аналізу при їх підборі для призначення хворим даної категорії [8].

**Мета дослідження.** Вивчити характер мікрофлори кореневих каналів при хронічних верхівкових періодонтитах та її порівняльну чутливість до дії лікарських форм антисептиків in vitro.

**Матеріал і методи.** Нами проведено клінічно-бактеріологічне обстеження 26 осіб із деструктивними формами хронічного періодонтиту та хронічного періодонтиту в стадії загострення.

Із вмісту кореневих каналів класичним бактеріологічним методом виділено та ідентифіковано 74 штами різних родів і видів бактерій та грибів.

Бактеріологічні дослідження проведені з вмістом кореневих каналів. Матеріал із кореневих каналів забирали стерильними стандартними ватними турундами і переносили в пробірку з 3 мл 1 % цукрового м'ясо-пептонного бульйону (МПБ). Після інкубації протягом однієї години при 37° С вміст пробірок висівали на тверді живильні середовища, а саме: 5 % кров'яний м'ясо-пептонний агар (МПА), середовища Гісса, середовище Ендо та Сабуро, а також у середовище для контролю стерильності "СКС". Засіви інкубували 18-24 год в аеробних умовах при 37°С, визначали культуральні, тинкторіальні та морфологічні властивості виділених мікроорганізмів. Після виділення чистих культур проводили ідентифікацію мікроорганізмів згідно з визначником А. Берджі [4].

Для дослідження використані препарати антимікробної дії, які використовуються для медикаментозної обробки кореневих каналів при лікуванні хронічних періодонтитів – хлоргексидин та фурацилін, у порівняльному аспекті з діоксизолем і стоматофитом-А. Дослідження антимікробних властивостей лікарських форм антисептиків проводили за загальноовизнаною методикою А. Флемінга в модифікації Н.Ф. Фурера [5]. З цією метою аналітичні наважки препаратів розчиняли в стерильному розчині хлориду натрію з рН 7,4. До титраційного ряду пробірок з 2 мл відповідних рідких живильних середовищ (1 % МПБ, 1 % цукровий МПБ та середовище Сабуро) вносили по 2 мл розчинів препаратів відомих концентрацій і виконували подвійні серійні розведення. Кожен ряд закінчувався контролем культури і середовища. У пробірки титраційного ряду вносили добові культури мікроорганізмів (тест культури), виділених від хворих, у кількості 100 тис. мікробних клітин на 1 мл середовища із кожним досліджуваним препаратом. Дослідні і контрольні пробірки титраційних рядів інкубували при 37°С протягом 24 год для бактеріальної мікрофлори та при 28°С протягом 48 год для грибкової. За характером росту тест-культур у титраційних рядах із досліджуваними препаратами визначали їх мінімальні бактериостатичні концентрації.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Серед виділених культур стафілококи становили – 40,5 %, стрептококи – 39,2 %, кишкова паличка і кандиди – по 6,75 %, коринебактерії та нейсерії – 6,75 % (таблиця).

Згідно з отриманими даними, всі штами виділених культур грам позитивних і грам негативних бактерій та грибів були чутливими до дії досліджуваних лікарських препаратів. Однак міра інгубуючої активності була різною і залежала як від природи мікроорганізмів, так і складу досліджуваних антисептичних препаратів.

Високу антимікробну активність та широкий спектр дії виявлено у діоксизолу. Концентрації препарату у відповідних живильних середовищах, що знаходились у межах 0,16-3,0 мг/мл, зупиняли ріст і розвиток усіх досліджуваних штамів свіжо-

Таблиця

**Антимікробна активність лікарських форм досліджуваних препаратів відносно штамів культур мікроорганізмів, виділених від хворих на періодонтити (у мкг/мл)**

№/№ пп	Досліджувані культури мікроорганізмів, виділені від хворих на періодонтити in Vitro	Кількість досліджуваних штамів мікроорганізмів	Досліджувані антисептичні лікарські засоби			
			Діоксизоль	Фурацилін	Стоматофіт-А	Хлоргексидин
			Мінімальні інгібуючі (бактеріостатичні) концентрації антисептичних препаратів, що входять до складу досліджуваних лікарських форм			
1	Streptococcus Viridans	23	0,16-3,0	87,5-170,0	0,62-10,0	3,12-12,5
2	Staphylococcus epidermidis	17	0,75-3,0	43,75-87,5	1,25-5,0	6,25-12,5
3	Staphylococcus aureus	13	0,75-1,5	87,5-175,0	1,25-5,0	6,25-12,5
4	Streptococcus faecalis	6	0,75-1,5	175,0-350,0	0,62-5,0	3,12-6,25
5	Candida albicans	5	0,75-1,5	175,0-350,0	1,25-2,5	3,12-6,25
6	Escherichia coli	5	1,5-3,0	175,0-350,0	2,5-5,0	6,25-12,5
7	Neisseria flava	3	0,75-1,5	175,0-350,0	0,62-1,25	6,25-12,5
8	Corinebacterium xerisis	2	0,32-0,75	87,5-175,0	1,25-2,5	3,12-6,25
9	Всього виділено культур	74	0,72– 1,97	125,78-250,9	1,17-45,31	4,68-10,16

виділених культур мікроорганізмів. Середнє значення мінімальних бактеріостатичних концентрацій діоксизолу відносно 74 штамів різних родів і видів культур мікроорганізмів знаходилося в межах від 0,71 до 1,97 мкг/мл.

Меншою мірою антимікробну дію проявив препарат стоматофіт-А (інгібуючі концентрації якого знаходилися в межах 43,5 – 350,0 мкг/мл).

Антимікробна активність препаратів зменшувалася в такій послідовності: діоксизоль > стоматофіт- А > хлоргексидин > фурацилін.

Вивчення незаражуючої дії діоксизолу при повторному контакті з інфікованим матеріалом проводилася за вищенаведеною методикою оцінки антимікробної активності антисептичних препаратів.

Стойкі варіанти стафілокока і кандид до препарату діоксизоль отримані шляхом пасажу мікроорганізмів у МПБ та рідкому середовищі Сабу-ро, що містили зростаючі концентрації препарату за методикою С.А. Воронаєва (1971). Спочатку готували розведення досліджуваного препарату. Після цього в усі пробірки титраційного розведення препарату вносили по 1 краплині суспензії 18-20-годинної культури відповідного штаму стафілокока, або ж 48-годинної культури Candida albicans. Досліди супроводжувалися контролем живильних середовищ на стерильність та контролем культур. Перехресна стійкість отриманих варіантів тест-культур досліджувалася шляхом визначення чутливості культур до дії антисептика методом серійних розведень.

Формування стійких варіантів мікроорганізмів до препарату діоксизоль виконані на антибіо-

тичотливому стандартному штамі золотистого стафілокока 209 та музейному штамі Candida albicans. Результати досліджень свідчать про повільний розвиток стійкості стафілокока до досліджуваного препарату діоксизоль, що значною мірою відрізняє його від антибіотиків. За даними різних авторів[5], вже після десятого пасажу чутливість стафілокока до дії пеніциліну знижується в 320 разів, стрептоміцину – в 1000 разів, а левоміцетину – від 10 до 20 разів.

Після десяти пасажів на середовищах із зростаючими концентраціями діоксизолу чутливість досліджуваного антибіотикочутливого штаму золотистого стафілокока 209 понизилася у 8 разів. Таким чином, стійкість стафілокока до дії діоксизолу зростає в 40 разів повільніше порівняно з пеніциліном, у 125 разів – із стрептоміцином.

Нами проведені дослідження із визначення ступеня зниження чутливості музейного штаму гриба Candida albicans до препарату діоксизоль. При довгочасному пасируванні (10 пасажів) його на середовищах, що містили зростаючі концентрації діоксизолу, виявлено, що стійкість кандид до діоксизолу зростає повільно, так після 10 пасажів чутливість Candida albicans знизилася лише в 4 рази.

Цінним для антимікробної терапії є витрати антисептичного препарату на одне опрацювання інфікованого матеріалу і тривалість його антимікробної дії при зменшенні концентрації. Саме цим критерієм є виснажуваність. Тому нами досліджена виснажуваність бактерицидної активності діоксизолу. До 10,0 мл розчину препарату певної концентрації (0,01 % та 0,02 %) додавали

0,1 мл міліарної зависі добової агарової культури золотистого стафілокока стандартного штаму 209 з інтервалом 10 хв; через 1 хв після кожного додавання проводили висів 0,1 мл суміші препарату і мікробної суспензії в 10,0 мл 1 % цукрового МПБ, в який попередньо додавали нейтралізатор антисептика. Посіви інкубували в термостаті при 37°C протягом семи діб. Активність препарату оцінювали за максимальною кількістю додавань мікробної зависі до моменту, коли не спостерігалось росту мікроорганізмів у живильному середовищі.

Встановлена низька виснажуваність бактерицидної активності діоксизолу при багаторазовому додаванні суспензії золотистого стафілокока.

Таким чином, на основі проведених досліджень антимікробної дії препаратів для медикаментозної обробки корневих каналів, у порівняльному аспекті, найвищу антимікробну активність та широкий спектр дії виявлено в діоксизолу.

### Висновки

1. Встановлено повільний розвиток стійкості стафілокока та *Candida albicans* до препарату діоксизоль, що значною мірою відрізняє його від антибіотиків.

2. Виснажуваність бактерицидної активності діоксизолу при багаторазовому додаванні суспензії золотистого стафілокока є досить низькою.

3. Найбільш ефективним антимікробним препаратом серед досліджуваних є діоксизоль, що надає можливість використовувати його в клінічній практиці для медикаментозної обробки корневих каналів.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальших дослідженнях планується клінічна перевірка антимікробної дії діоксизолу при лікуванні пацієнтів з хронічними верхівковими періодонтитами, з використанням його у вигляді рідини для антисептичної обробки корневих кана-

лів і в складі тимчасового пломбувального матеріалу.

### Література

1. Салманов А.Г./ Резистентність бактерій до антисептиків та дезінфікуючих засобів / А.Г. Салманов, В.Ф. Марієвський, Н.К. Хобзей // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 6 (80). – С. 51-56.
2. Страчунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова // НИИИХ СГМА. – 2000-2007. – С. 16-17.
3. Жорняк О.І. Дія антисептичних засобів на патогенні механізми бактерій / О.І. Жорняк, О.К. Стукан, В.В. Сухляк// Анналы Мечниковського інституту. – 2010. – № 4. – С. 53-57.
4. Определитель бактерий Берджи [В 2-х томах. ] Т.2. Пер. с английского / Под ред. Дж. Хоулта, Н.Крига, П. Снита [и др.]. – М.: Мир, 1997. – 368 с.
5. Салманов А.Г. Мікробна контамінація антисептичних та дезінфікуючих засобів у хірургічних стаціонарах / А.Г. Салманов, В.Ф. Марієвський // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 1 (81). – С. 111-115.
6. Ивашкевич Л.Г. Аналіз лікування періодонтитів різними антибактеріальними засобами / Л.Г. Ивашкевич // Нов. стоматол. – 1995. – № 1 (2). – С. 47-49.
7. Ezzo P.J. Microorganisms as risk indicators for periodontal disease / P.J. Ezzo, C.W. Cutler // Periodontal. – 2003. – Vol. 32. – P. 24-35.
8. Quantitative microbiological study of human carious dentine by culture and real-time PCR: association of anaerobes with histopathological changes in chronic pulpitis / F.E. Martin., M.A. Nadkarni, N.A. Jacques [et al.] / J. clin. microbiol. – 2002. – May. – Vol. 40 (5). – P. 1698-1704.

## ХАРАКТЕР МИКРОФЛОРЫ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВЕРХУШЕЧНЫХ ПЕРИОДОНТИТАХ И ЕЕ СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ДЕЙСТВИЮ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ IN VITRO

*Н.О. Ишков, О.Б. Беликов, И.П. Бурденюк*

**Резюме.** Изучен характер микрофлоры корневых каналов при хронических верхушечных периодонтитах и ее чувствительность к действию лекарственных форм антисептиков in vitro в сравнительном аспекте. Установлено, что антимикробная активность исследуемых препаратов уменьшается в такой последовательности: диоксизоль > стоматофит-А > хлоргексидин > фурациллин. При многократном добавлении суспензии золотистого стафилококка установлена низкая истощаемость бактерицидной активности диоксизоля.

**Ключевые слова:** хронический верхушечный периодонтит, микрофлора корневых каналов, антимикробная активность, диоксизоль, истощаемость.

## THE NATURE OF THE MICROFLORA OF THE ROOT CANALS WITH CHRONIC APICAL PERIODONTITIS AND ITS RELATIVE SENSITIVITY TO ANTIMICROBIAL AGENTS IN VITRO

*M.O. Ishkov, O.I. Belikov, I.P. Burdeniuk*

**Abstract.** A study of the character of the microflora of the root canals in case of chronic apical periodontitis and its comparative sensitivity to the action of the dosage forms of antiseptics in vitro, has been carried out. It has been established

that the antimicrobial activity of the drugs under study diminishes in such sequence Dioxyzol> Stomatofit A> Chlorhexidine> Furatcin. A repeated addition of a suspension of Staphylococcus aureus has revealed a low depletion of the bactericidal activity of Dioxyzol exhaustion.

**Key words:** chronic apical periodontitis, microflora of root-canals, antimicrobial activity, Dioxyzol, exhaustion.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. С.С. Дейнека

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 67-70

Надійшла до редакції 17.02.2012 року

© М.О. Ішков, О.Б. Беліков, І.П. Бурденюк, 2012

УДК 616.831:616.15

*Е.В. Кавуля*

## ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ ПЛАЗМИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Вивчалися особливості показників про- та антиоксидантної систем плазми крові у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію залежно від стадії хвороби та наявності супутньої фібриляції передсердь. Проведене дослідження показало, що в розвитку дисциркуляторної енцефалопатії суттєву роль відіграє оксидантний стрес, який супроводжується інтенсифікацією процесів

ліпопероксидації та розбалансуванням антиоксидантної системи. Виявлені зміни поглиблюються із прогресуванням енцефалопатії та мають більший ступінь прояву за наявності супутньої фібриляції передсердь.

**Ключові слова:** дисциркуляторна енцефалопатія, фібриляція передсердь, про- та антиоксидантний статус.

**Вступ.** Судинні захворювання головного мозку в наш час є одними з найпоширеніших форм патології. Чільне місце в структурі цереброваскулярних змін посідає ішемія, яка зумовлює розвиток як гострих порушень мозкового кровообігу, так і хронічних, зокрема дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ) [2].

Головним патофізіологічним механізмом розвитку церебральних порушень є оксидантний стрес (ОС) – порушення балансу між продукцією вільних радикалів і механізмами антиоксидантного контролю. Йому належить виключна роль у патогенезі різних форм порушень мозкового кровообігу, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера та інших форм деменцій, а також розвитку вікових та стрес-індукованих змін мозку [4].

Незважаючи на те, що накопичені значні дані про роль порушень пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи в патогенезі дисциркуляторної енцефалопатії, їх участь у розвитку поєднаної церебральної та кардіальної патології, зокрема ДЕ та фібриляції передсердь (ФП) вивчена недостатньо.

**Мета дослідження.** З'ясувати особливості порушень про- та антиоксидантної систем у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію залежно від стадії та наявності фібриляції передсердь.

**Матеріал і методи.** Обстежено 85 хворих на ДЕ (27 жінок та 58 чоловіків) віком від 60 до 73 років, які перебували на лікуванні в неврологіч-

ному та кардіологічному відділеннях Чернівецького обласного госпіталю інвалідів війни. До критеріїв включення у групи обстежуваних відносились: наявність ДЕ I чи II стадій, постійна форма фібриляції передсердь. Хворих на ДЕ III стадії, II та III ступенями гіпертонічної хвороби, пароксизмальною формою ФП, цукровим діабетом до груп обстеження не включали. Групу контролю склали 26 практично здорових осіб відповідної статі та віку.

Діагноз ДЕ I та II стадії встановлювався на підставі критеріїв, розроблених Інститутом неврології АМН СРСР. Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб десятого перегляду (МКХ-10) діагноз ДЕ відповідає рубриці I 67.9, причому ДЕ I стадії відповідає ремітивній стадії, а ДЕ II стадії – субкомпенсованій стадії хронічної недостатності мозкового кровообігу. Діагноз ФП виставляли на підставі клінічного обстеження, даних електрокардіографії та ехокардіографії.

Продукти вільнорадикального окиснення ліпідів – ізольовані подвійні зв'язки, дієнові кон'югати, кетодієни та спряжені триєни визначали за методами І.А. Волчегорського і співавт. (1989), малонового альдегід (МА) за методом Ю.А. Владимиrowa, А.І. Арчакова (1972) [5]. Серед показників антиоксидантного захисту визначали активність глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9) за методом І.Ф. Мешишена (1983), вміст у крові глутатіону відновленого – за методом О.В. Трави-

ної (1955) в модифікації І.Ф. Мецишена, І.В. Петрової (1983), каталази – за методом М.А. Королюк і співавт. (1988) [5] за допомогою реактивів фірми “Simko Ltd.” (Україна) на спектрофотометрі “СФ-46” (Російська Федерація).

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювався за допомогою програми Primer

of Biostatistics. Version 4.03 (S.Glantz, США) із застосуванням t-критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Завданням першого етапу нашого дослідження було вивчення особливостей показників прооксидантної системи у хворих на ДЕ, залежно від наявності фібриляції передсердь (табл. 1).

Таблиця 1

**Показники прооксидантної системи крові у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію залежно від наявності фібриляції передсердь**

Показники	Групи хворих		
	ДЕ та ФП (M±m) (n=25)	ДЕ (M±m) (n=26)	Контроль (M±m) (n=26)
Ізольовані подвійні зв'язки, E220/мл крові	4,6±0,38 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	3,0±0,74 P <sub>1</sub> >0,05	2,7±0,21
Дієнові кон'югати, E232/мл крові	2,6±0,37 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	1,9±0,34 P <sub>1</sub> <0,001	1,6±0,15
Кетодієни та спряжені триєни, E278/мл крові	1,3±0,32 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,05	1,1±0,32 P <sub>1</sub> <0,05	0,8±0,17
МА плазми, мкм/л	4,9±0,56 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> >0,05	4,3±1,25 P <sub>1</sub> <0,001	2,6±0,32
МА еритроцит., мкм/л	8,3±0,54 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	7,7±0,51 P <sub>1</sub> <0,001	5,6±0,37

Примітка. n – кількість хворих у підгрупі; P<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; P<sub>2</sub> – вірогідність змін між дослідними групами

Таблиця 2

**Показники прооксидантної системи крові у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію залежно від стадії та наявності фібриляції передсердь**

Показники	Групи хворих				
	I група ДЕ I та ФП (M±m) (n=13)	II група ДЕ II та ФП (M±m) (n=12)	III група ДЕ I (M±m) (n=13)	IV група ДЕ II (M±m) (n=13)	V група Контроль (M±m) (n=26)
Ізольовані подвійні зв'язки, E220/мл крові	4,2±0,14 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	4,8±0,32 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	3,2±0,28 P <sub>1</sub> <0,05	3,7±0,19 P <sub>1</sub> <0,001	2,7±0,21
Дієнові кон'югати, E232/мл крові	2,3±0,18 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	2,7±0,38 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	1,8±0,42 P <sub>1</sub> <0,05	2,0±0,23 P <sub>1</sub> <0,01	1,6±0,15
Кетодієни та спряжені триєни, E278/мл крові	1,3±0,34 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,05	1,5±0,32 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,05	1,0±0,27 P <sub>1</sub> <0,05	1,2±0,34 P <sub>1</sub> <0,01	0,8±0,17
МА плазми, мкм/л	4,2±0,35 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> >0,05	5,2±0,43 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> >0,05	3,8±0,77 P <sub>1</sub> <0,001	4,8±1,46 P <sub>1</sub> <0,001	2,6±0,32
МА еритроцит., мкм/л	8,2±0,48 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	8,5±0,55 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,05	7,4±0,29 P <sub>1</sub> <0,001	8,0±0,49 P <sub>1</sub> <0,001	5,6±0,37

Примітка. n – кількість хворих у підгрупі; P<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; P<sub>2</sub> – вірогідність змін між дослідними групами хворих на ДЕ з ФП від хворих на ДЕ без ФП відповідної стадії

При порівнянні показників прооксидантної системи плазми крові у хворих на ДЕ залежно від наявності ФП, виявлено, що рівні ізольованих подвійних зв'язків у групі з ФП в 1,7 раза достовірно перевищують контроль та в 1,5 раза перевищують рівень показників у хворих на ДЕ.

Вміст дієнових кон'югатів у пацієнтів з ДЕ також вірогідно перевищував показники контрольної групи – на 62,5 % при ДЕ з ФП та на 18,7 % при ДЕ. Наявність ФП вірогідно поглиблювала відмінності по цих показниках на 36,8 % порівняно з групою без ФП.

При визначенні кетодієнів та спряжених триєнів виявлено, що їх рівні при ДЕ з ФП на 62,5 % статистично значуще більші, ніж у контрольній групі, а при ДЕ – на 37,5 %. Порівнюючи ці показники між групами з ДЕ, бачимо зростання їх при супутній ФП на 18,8 %.

Рівень МА плазми в пацієнтів із ФП в 1,9 раза достовірно вищий за відповідний у практично здорових осіб. У групі з ДЕ без ФП цей показник був вищим в 1,6 раза порівняно з контролем.

Вміст МА еритроцитів у групі хворих на ДЕ та ФП на 48,2 % вірогідно перевищували показники контрольної групи, у хворих на ДЕ рівень МА був на 37,5 % вище. При поєднаній ФП даний показник зростав на 7,8 % порівняно з групою без ФП.

Наступний етап нашого дослідження полягав у вивченні показників прооксидантної системи плазми крові залежно від стадії та наявності ФП (табл. 2).

Найвищий рівень ізольованих подвійних зв'язків спостерігався в групі хворих на ДЕ II із ФП (вірогідно перевищував контроль на 77,8 %). Дещо нижчим за нього, але високим по відношенню до групи здорових осіб, був рівень у хворих на ДЕ I та ФП (на 55,6 %). У пацієнтів із ДЕ I та ДЕ II – відповідно на 18,5 % та 37 %. Тобто, при ФП вміст ізольованих подвійних зв'язків статистично значимо зростав порівняно з хворими без ФП. При ДЕ I з ФП це зростання становило 31,3 %, при ДЕ II з ФП – 29,8 %.

Таблиця 3

**Показники антиоксидантної системи крові у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію залежно від наявності фібриляції передсердь**

Показники	Групи хворих		
	ДЕ та ФП (M±m) (n=25)	ДЕ (M±m) (n=26)	Контроль (M±m) (n=26)
Глутатіон відновлений, ммоль/л	0,64±0,14 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	0,77±0,10 P <sub>1</sub> <0,001	0,97±0,12
Глутатіонпероксидаза, нмоль ГВ за 1 хв/г Нв	219,5±20,98 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	193,7±30,79 P <sub>1</sub> <0,001	160,1±26,827
Каталаза, Мкат/л	32,7±3,67 P <sub>1</sub> <0,01 P <sub>2</sub> >0,05	31,2±5,56 P <sub>1</sub> >0,05	30,4±2,21

Примітка. n – кількість хворих у підгрупі; P<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; P<sub>2</sub> – вірогідність змін між дослідними групами

Таблиця 4

**Показники антиоксидантної системи у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію залежно від стадії та наявності фібриляції передсердь**

Показники	Групи хворих				
	I група ДЕ I та ФП (M±m) (n=13)	II група ДЕ II та ФП (M±m) (n=12)	III група ДЕ I (M±m) (n=13)	IV група ДЕ II (M±m) (n=13)	V група Контроль (M±m) (n=26)
Глутатіон відновлений, ммоль/л	0,67±0,15 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,05	0,60±0,11 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,01	0,80±0,09 P <sub>1</sub> <0,01	0,74±0,10 P <sub>1</sub> <0,005	0,97±0,12
Глутатіонпероксидаза, нмоль ГВ за 1 хв/г Нв	216,0±14,53 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	220,2±24,85 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> >0,05	186,1±14,31 P <sub>1</sub> <0,01	201,2±40,59 P <sub>1</sub> <0,01	160,1±26,82
Каталаза, Мкат/л	32,5±4,3 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> >0,05	33,3±3,74 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> >0,05	30,7±7,22 P <sub>1</sub> >0,05	31,8±3,42 P <sub>1</sub> >0,05	30,4±2,21

Примітка. n – кількість хворих у підгрупі; P<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо контролю; P<sub>2</sub> – вірогідність змін між дослідними групами хворих на ДЕ з ФП від хворих на ДЕ без ФП відповідної стадії



Аналогічна картина відмічалася при дослідженні вмісту в крові дієнових кон'югатів. Статистично значиме зростання показників у групах із супутньою ФП становило 27,8 % при ДЕ I та 35 % при ДЕ II відповідно ( $p=0,001$  порівняно з групами хворих на ДЕ без ФП). У хворих на ДЕ II із ФП було найвище відхилення від групи контролю – 68,8 %, меншим при ДЕ I із ФП – 43,8 %. Показники пацієнтів із ДЕ I вірогідно перевищували контроль на 12,5 %, а з ДЕ II – на 25 % відповідно.

При визначенні концентрації проміжних продуктів ПОЛ спостерігалася схожа тенденція. Вміст кетодієнів та спряжених триєнів у групі хворих на ДЕ II із ФП на 87,5 % достовірно вище за відповідні показники групи практично здорових осіб, у групі з ДЕ I та ФП – на 62,5 %, у групі з ДЕ II – на 50 %, у групі з ДЕ I – на 25 %. Вірогідно вищими ці показники були у хворих на ДЕ I із ФП, ніж у хворих із ДЕ I (на 30 %) та у хворих на ДЕ II із ФП, ніж у хворих з ДЕ II (на 25 %).

МА є одним із кінцевих продуктів ПОЛ, швидкість його утворення корелює з активацією ПОЛ. У досліджуваних із ДЕ II та ФП рівень МА плазми достовірно перевищував контроль у два рази. У пацієнтів, що страждали на ДЕ I та ФП – в 1,6 рази. Значними були концентрації МА в плазмі й у хворих на ДЕ I – в 1,5 рази та з ДЕ II – в 1,8 рази порівняно з контролем, що свідчить про посилення процесів ПОЛ за даної патології.

Вміст МА еритроцитів зростав також при прогресуванні ДЕ та при поєднанні ДЕ з ФП. На 46,4 % та 51,8 % відповідно вірогідно вищим, ніж у здорових обстежуваних були його рівні у групах із ФП, асоційованою з ДЕ I та ДЕ II. У групах із ДЕ I та ДЕ II цей показник перевищував контроль на 32,1 % та 42,9 % відповідно. Спостерігалася достовірне збільшення МА еритроцитів при ФП на 10,8 % при ДЕ I та на 6,25 % при ДЕ II.

Антиоксидантний захист оцінювався за рівнем глутатіону відновленого та активністю в крові глутатіонпероксидази та каталази. Спочатку порівнювали показники антиоксидантної системи у хворих на ДЕ залежно від наявності ФП (табл. 3).

Дослідження показників антиоксидантної системи у хворих на ДЕ залежно від наявності ФП показало, що рівень глутатіону відновленого на 51,6 % достовірно нижчий за контрольну групу в пацієнтів із ФП та на 26 % – у пацієнтів з ДЕ без ФП. При асоційованій ФП цей рівень на 20,3 % нижче за аналогічний у групі з ДЕ без ФП.

Активність глутатіонпероксидази зростала в обох групах, зокрема в обстежуваних із ДЕ – на 21 % і в осіб із ФП – відповідно на 37,5 % вірогідно вище за контроль. Наявність ФП посилювала активність глутатіонпероксидази на 13,3 % порівняно з групою ДЕ без ФП.

У хворих на ДЕ з ФП активність каталази вірогідно вища за контроль на 7,6 %. Відмінності групи хворих на ДЕ з контролем та з групою хворих на ФП невірогідні.

Динаміка показників антиоксидантної системи плазми крові залежно від стадії та наявності ФП показала наступні результати (табл. 4).

Найменшим вміст глутатіону відновленого був у хворих на ДЕ на тлі ФП, зокрема на 44,8 % при ДЕ I та на 61,7 % при ДЕ II порівняно з групою контролю. У пацієнтів з ДЕ без ФП рівень цього показника менший за контроль на 21,3 % при ДЕ I і на 31 % при ДЕ II. Наявність ФП вірогідно посилювала відмінність порівняно з групами без ФП – на 19,4 % при ДЕ I та 23,3 % при ДЕ II.

Активність глутатіонпероксидази крові в обстежених пацієнтів порівняно з практично здоровими особами вірогідно зросла на 16,2 % у хворих на ДЕ I, на 25,7 % – у хворих на ДЕ II, на 35 % – у хворих на ДЕ I та ФП і на 37,5 % – у хворих на ДЕ II та ФП. Окрім цього, у групі з ДЕ I та ФП активність глутатіонпероксидази на 16 % вірогідно перевищувала над показником групи з ДЕ I.

Також зростала активність каталази, хоча й меншою мірою. В обстежуваних із ДЕ II та ФП статистично значущий приріст становив 9,5 %, із ДЕ I та ФП – 6,9 %, у хворих на ДЕ I та ДЕ II без ФП зміни не були достовірними.

Отже, процеси вільнорадикального окиснення на тлі порушення функціонування фізіологічного антиоксидантного захисту посідають чільне місце в розвитку та прогресуванні ДЕ. Наявність ФП поглиблює ці зміни.

### Висновки

1. У хворих на дисциркуляторну енцефалопатію відбувається посилення активації процесів пероксидного окиснення ліпідів із зростанням у крові кінцевих продуктів останнього, що прогресує із стадіями розвитку захворювання. Дисциркуляторна енцефалопатія, що проходить на тлі фібриляції передсердь, супроводжується більш інтенсивними процесами ліпопероксидації, ніж дисциркуляторна енцефалопатія без фібриляції передсердь.

2. При дисциркуляторній енцефалопатії, поєднаній з фібриляцією передсердь, відбувається виснаження компенсаторно-приспосувальних реакцій організму до оксидантного стресу за рахунок зниження вмісту в крові глутатіону відновленого, активності глутатіонпероксидази та каталази, що поглиблюється із прогресуванням захворювання. Отримані результати засвідчують значну роль порушень про- та антиоксидантного захисту в розвитку дисциркуляторної енцефалопатії, поєднаної з фібриляцією передсердь.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати дослідження вказують на необхідність диференційованого підходу до патогенетичної корекції порушень з боку про- та антиоксидантної системи у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію залежно від наявності супутньої кардіальної патології.

## Література

1. Бурчинский С.Г. Альфа-липовая кислота и современные стратегии нейропротекции / С.Г. Бурчинский // *Международ. неврол. ж.* – 2009. – № 1. – С. 98-102.
2. Бурчинский С.Г. Возможности антиоксидантной фармакотерапии в неврологической практике / С. Г. Бурчинский // *Укр. неврол. ж.* – 2007. – № 2. – С. 68-73
3. Луцкий М.А. Цереброваскулярные заболевания и окислительный стресс / М.А. Луцкий, Р.В. Тонких, А.П. Анибал // *Ж. неврол. и психиатрии.* – 2009. – Вып. 6, № 5. – С. 73-80.
4. Окислительный стресс при остром ишемическом инсульте и его коррекция с использованием антиоксиданта мексидола / С.М. Виничук, В.А. Мохнач, М.М. Прокопів [и др.] // *Международ. неврол. ж.* – 2006. – № 1. – С. 18-22.
5. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії / В.М. Магальяс, А.О. Міхеев, Ю.С. Роговий [та ін.] [Методичний посібник]. – Чернівці: БДМА, 2001. – 42 с.
6. Торонченко О.М. Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця у поєднанні з атеросклеротичною дисциркуляторною енцефалопатією / О.М. Торонченко, Ю.М. Казаків // *Укр. вісн. психоневрол.* – 2004. – Т. 12, вип. 2. – С. 52-55.
7. Ханенко Н.В. Оцінка варіабельності серцевого ритму та добовий моніторинг артеріального тиску у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію / Н.В. Ханенко // *Лікар. справа.* – 2002. – № 2. – С. 34-36.

**ОСОБЕННОСТИ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ ПЛАЗМЫ КРОВИ  
У БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ  
С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

*Э.В. Кавуля*

**Резюме.** В статье изучались особенности показателей про- и антиоксидантной систем плазмы крови у больных дисциркуляторной энцефалопатией в зависимости от стадии болезни и наличия сопутствующей фибрилляции предсердий. Результаты работы показали, что в развитии дисциркуляторной энцефалопатии существенную роль играет оксидантный стресс, который сопровождается интенсификацией процессов липопероксидации и разбалансированием антиоксидантной системы. Выявленные изменения усиливаются с прогрессированием энцефалопатии и при наличии сопутствующей фибрилляции предсердий.

**Ключевые слова:** дисциркуляторная энцефалопатия, фибрилляция предсердий, про- и антиоксидантный статус.

**THE PECULARITIES OF THE PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEMS OF THE BLOOD  
SERUM IN PATIENTS WITH DYSIRCULATORY ENCEPHALOPATHY  
COMBINED WITH ATRIAL FIBRILLATION**

*E.V. Kavulia*

**Abstract.** The specific features of the blood plasma indices of the pro- and antioxidant systems have been studied in patients with dyscirculatory encephalopathy, depending on the stage of the disease and the presence of concomitant atrial fibrillation. The research carried out by the author has shown that an essential role in the development of dyscirculatory encephalopathy is played by oxidant stress which is accompanied with an intensification of the processes of lipoperoxidation and disbalancing of the antioxidant system. The changes revealed become more profound with a progression of encephalopathy and have a greater degree of manifestation in the presence of concomitant atrial fibrillation.

**Key words:** dyscirculatory encephalopathy, atrial fibrillation, pro- and antioxidant status.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 70-74

Надійшла до редакції 19.03.2012 року

УДК 616.211-002:616-056.3-085.37

*Н.М. Каспрук, Г.Д. Коваль***ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ ПРИ АЛЕРГІЧНОМУ РИНИТІ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Обстежено 60 хворих на сезонний алергічний риніт із сенсibiliзацією до пилоквих алергенів. Встановлено динаміку рівнів цитокінів – маркерів активності Th2/Th1-відповіді в сироватці крові хворих при

застосуванні різної кількості курсів специфічної імунотерапії, що дає змогу визначити їх потрібну кількість.

**Ключові слова:** алергічний риніт, специфічна імунотерапія.

**Вступ.** Алергічний риніт (АР) – поширене захворювання, частота якого в загальній популяції становить 10-40 % [1, 8, 9, 12]. В Україні, за даними експертів Всесвітньої організації з алергії (WAO, 2008), поширеність АР досягає 40 % [1]. Упродовж останніх 10 років науковці відзначають стійку тенденцію до зростання кількості пацієнтів, які страждають від даної патології [1-5, 7].

Алергічний риніт має хронічний перебіг і належить до захворювань, що суттєво погіршують якість життя пацієнтів. Несвоєчасна діагностика і лікування цього патологічного стану призводить до серйозних ускладнень із боку ЛОР-органів і сприяє розвитку бронхіальної астми.

Накопичення значної доказової бази щодо прогресування хронічного алергічного запалення дихальних шляхів зумовило розробку регламентуючих підходів до ведення пацієнтів з алергією, що є основою цілої низки рекомендацій. Стратегія і тактика лікування хворих на алергічний риніт викладені в міжнародному погоджувальному документі ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, 2007, 2008, 2009) [9-11, 13].

Поліноз є типовим прикладом atopічного захворювання, перебіг якого належить до IgE-залежних алергічних реакцій 1-го типу. Основну роль у розвитку таких реакцій відводять дисбалансу в системі субпопуляції Т-лімфоцитів-хелперів 1-го і 2-го типу (Th1, Th2), опосередкованому змінами цитокінового профілю. Відомо, що клітини субпопуляції Th1 продукують прозапальні цитокіни – інтерлейкіни (IL)-2, -12, інтерферон-гамма (INF-γ), які посилюють клітинний і пригнічують гуморальний імунітет, а клітини субпопуляції Th2 продукують IL-4, -5, -10 та інші, сприяють активації В-лімфоцитів і продукції антитіл, зменшують утворення прозапальних цитокінів.

IgE-відповідь на алерген індукована взаємодією Т-клітин і антигенпрезентуючих клітин, яка призводить до переважної стимуляції вивільнення IL-4, одночасного пригнічення секреції INF-γ і перемикає активовані В-лімфоцити на синтез IgE. Цей процес відбувається в ранній період імунної відповіді і залежить від послідовності секреції різних лімфокінів. Зокрема IL-4 посилює експресію CD23 (низькоафінний рецептор IgE), що супроводжується накопиченням IgE-зв'язувальних факторів, які підтримують синтез IgE, можливо

за участі інших лімфокінів (IL-5, -6). IL-10 запобігає розвитку імунної відповіді нормергічним шляхом, посилюючи її гуморальну складову і зумовлюючи алергічну реактивність організму. Інтерферони, особливо INF-γ і меншою мірою – INF-α, зазвичай гальмують функцію IgE-утворювальних клітин як на етапі перемикавання на синтез IgE, так і на більш пізніх етапах. IL-5 виконує особливо важливу роль у пізній фазі алергічного запалення, оскільки є вибірковою стимулятором як диференціювання еозинофілів, так і їх адгезії та активації. Стимуляція функції Th2-клітин характеризується зміною цитокінового профілю у бік збільшення утворення IL-4, -5, -10 і пригнічення продукції INF-γ.

Патогенетичним методом лікування полінозу, що діє на всі ланки патогенезу, тобто алергічного запалення, є алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) пилковими алергенами.

**Мета дослідження.** Оцінити ефективність різної кількості АСІТ за допомогою вивчення динаміки рівнів цитокінів у хворих на поліноз.

**Матеріал і методи.** За період із 2007 по 2011 роки під нашим спостереженням перебували 60 хворих на поліноз у формі алергічного риніту (АР) і ринокон'юнктивіту віком від 15 до 36 років. Середній вік (M±s) – 25,6±10,9 року; серед них жінок – 49,9 %, чоловіків – 51,1 %.

У всіх хворих виявлено сенсibiliзацію до алергенів полину, лободи, грястиці, пажитниці багаторічної, тимофіївки, стоколосу прямого, китника лугового (лисохвосту), костриці лугової (вівсяниці), жита, кукурудзи, кульбаби, соняшника, кропиви, подорожника, за допомогою прикестів з відповідними алергенами виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна) та виявлення специфічних Ig E (Компанія «Сінево»). Рівні загального Ig E склали від 210 до 570 МО.

Проведено передсезонну АСІТ причинно-значущими алергенами за стандартною схемою [6]. Для цього використовували водно-сольові розчини алергенів (в 1 мл розчину – 10 000 PNU алергену) виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна). Сорок три (47,8 %) пацієнти одержали один курс, 16 (17,8 %) – два курси, 12 (13,3 %) – три курси, 19 (21,1 %) пацієнтів – п'ять курсів АСІТ. Виділені підгрупи за кількістю курсів АСІТ порівняні за віком (p>0,10 при всіх порівняннях) і статтю (p>0,20) пацієнтів.

У всіх осіб визначали рівень IL-4, -5, -10, -12, IFN- $\gamma$  у сироватці крові до і після відповідного курсу АСІТ. Імунологічне дослідження проводили методом твердофазного імуносорбентного ензимопов'язаного аналізу (ELISA) за допомогою діагностичних реагентів фірми «Протеїновий контур» (Росія). Обробку отриманих даних здійснювали з використанням пакета програм Statistica v6.1<sup>®</sup> (Statsoft Inc., США). У таблицях і тексті наведено статистичні показники: кількість спостережень (n), середнє арифметичне (M), стандартне відхилення (s), медіана (Me), коефіцієнт варіації (C, %). Згідно з перевіркою відповідності розподілу показників, що вивчали, нормальному закону за критеріями Колмогорова – Смирнова з поправкою Лілієфорса і Шапіро – Уїлка встановлено наявність відмінностей в окремих групах і на певних етапах дослідження, причому в більшості випадків (80 %) гіпотеза про нормальний закон розподілу відповідно до критерію Колмогорова – Смирнова не відхилялася ( $p > 0,05$ ). З урахуванням цього під час порівняння використовували параметричні (критерій Стьюдента) і непараметричні методи (критерій Вілкоксона) оцінки вірогідності відмінностей, а рівень значущості відмінностей ( $p$ ) зазначено з урахуванням результатів, отриманими за всіма методами. Вірогідність відмінностей відносних показників оцінювали за критерієм Пірсона ( $\chi^2$ ).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Встановлено, що у хворих на поліноз після передсезонної АСІТ відбувалося вірогідне зниження вмісту в сироватці крові прозапальних IL-4 і IL-5 ( $p < 0,001$ ), підвищення продукції протизапальних IL-12 і INF- $\gamma$  ( $p < 0,001$ ), а також намітилася тенденція до зниження вмісту IL-10 ( $p > 0,30$ ). Ці результати свідчать про позитивний вплив АСІТ на цитокиновий профіль хворих на поліноз і перемикання відповіді з Th2 на Th1-клітини.

Аналіз впливу різної кількості курсів АСІТ на динаміку вмісту вищезазначених цитокинів у хворих на поліноз дав змогу встановити певні закономірності.

Після першого курсу АСІТ спостерігали основні тенденції, характерні для всієї групи хворих на поліноз, описані вище: вірогідне зниження рівнів IL-4 ( $p < 0,05$ ) і IL-5 ( $p < 0,001$ ) та збільшення вмісту IL-12 ( $p < 0,05$ ) і INF- $\gamma$  ( $p < 0,001$ ), що також свідчить про перемикання на Th1-відповідь (табл.). Активність IL-12 збільшилася не так виражено, як загалом по групі: на 18,2 проти 42,1 % відповідно. Рівень протиалергічного IL-10 залишився незмінним ( $p > 0,90$ ).

Після двох курсів АСІТ, як бачимо, статистично значущі зміни середніх рівнів відбулися лише за показниками IL-4 ( $p < 0,05$ ) і INF- $\gamma$  ( $p < 0,01$ ). Збільшення продукції IL-12 з одночасним зменшенням утворення IL-5 і IL-10 було слабо виражене ( $p > 0,30$ ). Відсутність вірогідних зсувів середніх значень показників частково можна пояснити їх високою варіабельністю, особливо вмісту IL-12, який у середньому збільшився на 16,1 % (медіана – на 23,7 %), а коефіцієнт варіації становив  $C = 88,5$  % до початку другого курсу АСІТ і  $C = 52,5$  % – після нього.

Найкращу динаміку показників цитокинового профілю відзначено після трьох курсів АСІТ. Під впливом імунотерапії відбулося вірогідне зниження вмісту проалергічних цитокинів IL-4 ( $p < 0,05$ ) і IL-5 ( $p < 0,001$ ) зі значним підвищенням продукції INF- $\gamma$  ( $p < 0,003$ ) і IL-12 ( $p < 0,05$ ), а також намітилася тенденція до зниження вмісту IL-10 ( $p > 0,30$ ). Варто зазначити динаміку вмісту IL-12 і INF- $\gamma$ , середній рівень яких збільшився після АСІТ відповідно у 2,5 і 2,2 рази. Ці дані підтверджують перемикання імунної відповіді з Th2- на Th1-шлях реагування.

Вірогідних розбіжностей між вихідними рівнями IL-4, -5, -10, -12 і INF- $\gamma$  та їх вмістом після проведення АСІТ залежно від кількості курсів не спостерігали ( $p > 0,10$ ).

Після курсів АСІТ, незалежно від їх кількості, у хворих на поліноз відбувається вірогідне ( $p < 0,01-0,001$ ) підвищення середніх значень маркеру активності Th1-клітин INF- $\gamma$ . Вірогідне підвищення іншого маркеру Th1 – IL-12 – спостерігають після всіх курсів АСІТ, окрім другого. Динаміка маркерів активності Th2 залежала від кількості курсів АСІТ. Зокрема вірогідне ( $p < 0,05-0,001$ ) зниження рівня IL-4 (рання фаза запалення) спостерігали після всіх курсів, крім п'ятого; зменшення продукції IL-5 (відповідає за пізню фазу запалення) – після всіх курсів, крім другого. Динаміка рівня IL-10 була слабо вираженою, особливо після першого курсу АСІТ ( $p > 0,90$ ), що свідчить про зниження активності Th2-клітин. Позитивну динаміку продукції всіх цитокинів відзначено після третього курсу АСІТ, що свідчить про стійку тенденцію до перемикання відповіді з Th2 на Th1.

При оцінці динаміки клінічних симптомів у хворих на поліноз, що отримували АСІТ вже після першого курсу лікування, встановлено, що застосування АСІТ мікст-алергенами пилковими вітчизняного виробництва ТОВ «Імунолог» ви-

#### Таблиця

Рівень цитокинів у хворих на поліноз до та після проведення АСІТ

Курс СІТ	IL-4		IL-5		IL-10		INF- $\gamma$	
	До	Після	До	Після	До	Після	До	Після
1	0,71	0,52	5,01	3,74	6,00	5,93	3,45	9,87
2	0,64	0,48	3,62	3,33	6,20	6,01	3,34	8,89
3	0,64	0,51	2,91	6,65	6,24	5,78	3,32	7,45

кликало виразний позитивний клінічний ефект порівнянно з групою хворих, у яких для лікування застосовувалася лише базисна медикаментозна терапія:

- достовірно зменшилися нічні симптоми з  $(0,4 \pm 0,1)$  до  $(0,2 \pm 0,1)$  балів,  $p < 0,01$ ; денні симптоми зменшилися з  $(0,7 \pm 0,2)$  до  $(0,4 \pm 0,1)$  балів,  $p < 0,01$ ;

- визначалася виражена тенденція до зменшення потреби в антигістамінних препаратах для зняття гострих симптомів – з  $(0,5 \pm 0,2)$  до  $(0,1 \pm 0,0)$  разів на день;

- визначався позитивний вплив на алергологічний статус хворих, що виявилось у позитивній динаміці шкірних проб та запобіганні розширеному спектру алергенів, до яких формується підвищена чутливість.

### Висновки

1. Застосування алерген-специфічної імунотерапії мікст-алергенами пілковими вітчизняного виробництва ТОВ “Імунолог” викликало виразний позитивний клінічний ефект у хворих на сезонний алергічний риніт.

2. Для визначення потрібної кількості курсів алерген-специфічної імунотерапії необхідно визначити в сироватці крові вміст IL-4, -5, -10, -12 і INF- $\gamma$ , які є маркерами активності Th2/Th1-відповіді.

3. Вірогідне перемикавання відповіді з Th2 на Th1-клітини починається лише після третього курсу передсезонної алерген-специфічної імунотерапії причинно-значущими пілковими алергенами.

**Перспективи подальших досліджень.** На підставі даних та висновків, отриманих при проведенні дослідження, у подальшому доцільно провести дослідження рівня інших цитокінів та алергенспецифічного імуноглобуліну Е у хворих на алергічний риніт та аналіз ефективності алерген-специфічної імунотерапії.

### Література

1. Алергологія и иммунология / Под. ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Союз педиатров России, 2010. – 248 с.

2. Алешина Р.М. Комбинированная алерген-специфическая иммунотерапия у больных поллинозом и объективные критерии ее эффективности / Р.М. Алешина, В.В. Лейкина // Астма та алергія. – 2003. – № 4. – С. 14-17.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология / Дранник Г.Н. – К., 2006. – 482 с.
4. Заболотний Д.І. Алергічний риніт / Д.І. Заболотний, Б.М. Пухлик // Лікування та діагностика. – 2002. – № 3. – С. 20-25.
5. Кривоустов С.П. Алергический ринит в практике педиатра / Кривоустов С.П. // Дит. лікар. – 2010. – № 2 (4). – С. 18-23.
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению алергического ринита / А.С. Лопатин, И.С. Гушин, А.В. Емельянов [и др.] // Consilium medicum. – 2001. – Приложение. – С. 33-44.
7. Ласиця О.Л. Алергологія дитячого віку / Ласиця О.Л., Ласиця Т.С., Недельська С.М. – К.: Книга плюс, 2004. – 367 с.
8. Пухлик Б.М. Элементарная алергология / Б.М. Пухлик. – Винница, 2002. – 148 с.
9. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) At-A-Glance Pocket Reference. – 2007. – P. 6.
10. Allergic Rhinitis and its impacts on asthma (ARIA) 2008 / J. Bousquet, N. Khaltaev, A. Cruz [et al.] // Allergy. – 2008. – Vol. 63, № 86. – P. 7-160.
11. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis / G.K. Scadding, S.R. Durham [et al.] // Clinical & Experimental Allergy. – 2008. – Vol. 38, № 1. – P. 19-42.
12. Holloway J.W. Interpatient variability in rates of asthma progression: Can genetics provide an answer / J.W. Holloway, I.A. Yang, S.T. Holgate // J. Allergy Clin. Immunol. – March 2008. – Vol. 121, № 3. – P. 573-579.
13. Literature Review Robert A. Nathan Management of Patients with Allergic Rhinitis and Asthma // South Med. J. – 2009. – Vol. 102, № 9. – P. 935-941.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

*Н.М. Каспрук, Г.Д. Коваль*

**Резюме.** Обследовано 60 больных сезонным алергическим ринитом с выявленной сенсibilizацией к пыльцевым алергенам. Установлена динамика уровней цитокинин-маркеров активности Th2/Th1-ответа в сыворотке крови больных при проведении разного количества курсов специфической иммунотерапии, что даёт возможность обосновать назначение нужного их количества.

**Ключевые слова:** алергический ринит, специфическая иммунотерапия.

AN EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF SPECIFIC IMMUNOTHERAPY  
IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS*N.M. Kaspruk, G.D. Koval*

**Abstract.** The authors have examined 60 patients with seasonal allergic rhinitis with detected sensitization to pollen allergens. The dynamics of the levels of cytokine markers of the activity of Th2/Th1 – response in the patients blood serum, has been established when using a diverse number of courses of specific immunotherapy, enabling to determine their required amount.

**Key words:** allergic rhinitis, specific immunotherapy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. С.А. Левицька

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 75-78

Надійшла до редакції 06.03.2012 року

© Н.М. Каспрук, Г.Д. Коваль, 2012

УДК 616.1-009.86:577.1

*І.І. Кричун, В.М. Пашковський*ЗМІНИ КОНЦЕНТРАЦІЇ В ПЛАЗМІ КРОВІ МАРКЕРІВ АПОПТОЗУ  
ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ВЕГЕТО-СУДИННУ ДИСТОНІЮ  
ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Встановлено, що у хворих на вегето-судинну дистонію (ВСД) за гіпертонічним типом у плазмі крові статистично вірогідно, порівняно з контрольною групою, зменшується концентрація молекул sCD95 та підвищується рівень молекул sCD117, що супроводжується вірогідним підвищенням активності каспази-1, однак активність каспаз-3 та -8, а також вміст у крові sFas-L не змінюються. Лікування з використанням глутаргіну зменшує плазмову концентрацію sCD95 на 28 %, нормалізує рівень у крові sCD117 і не впливає на концентрацію sFas-L та активність каспаз-1, -3, -8 у плазмі крові. При ВСД за гіпотонічним типом концентрації в плазмі крові sCD95, sFas-L та активність каспаз-1, -3, -8 відповідають контрольним значенням на тлі підвищення плазмового рівня sCD117 на 91 %. Використання ербісолу в лікуванні не змінює плазмових

концентрацій sCD95, sFas-L та активності каспаз-1, -3, -8, проте знижує вміст у крові sCD117 до контрольних величин. У хворих на ВСД за змішаним типом статистично вірогідно порівняно з контрольною групою та з іншими групами обстежених, підвищується концентрація в плазмі крові молекул sCD95, sFas-L та розчинної форми фактора стовбурових клітин – молекули sCD117, що супроводжується вірогідним підвищенням активності каспаз-1, -3, -8. Поєднані ефекти глутаргіну і ербісолу в пацієнтів даної групи характеризуються пониженням (але не нормалізацією) вмісту в крові sCD95 на 45 %, sFas-L – на 46 %, sCD117 – на 47 % та зменшенням активності каспаз -1, -3, -8.

**Ключові слова:** вегето-судинна дистонія, апоптоз, глутаргін, ербісол.

**Вступ.** За сучасними уявленнями, апоптоз є не тільки фізіологічним процесом, який регулює об'єм клітинної маси та її форму в організмі, що розвивається, але за певних умов включається в механізми патогенезу багатьох захворювань, пов'язаних із порушенням клітинного поділу [3]. Не виключено, що в патогенезі вегето-судинної дистонії (ВСД) певну роль також відіграють порушення апоптозу, зокрема на рівні ендотеліальних клітин, що внаслідок гіпер- або гіпофункції ендотеліоцитів може призвести до розвитку відповідно гіпо- або гіпертонічного типу вегето-судинної дистонії. Проте даний аспект імовірних механізмів розвитку ВСД та особливо вплив на чинники апоптозу лікарських препаратів, що використовуються для її лікування, залишаються не з'ясованими.

**Мета дослідження.** З'ясувати вплив комплексного лікування з використанням глутаргіну й ербісолу на вміст у плазмі крові sCD95, sFasL, sCD117 і активність каспаз-1, -3, -8 при різних типах ВСД.

**Матеріал і методи.** Проведено обстеження 248 хворих на ВСД та 27 практично здорових осіб, які не відрізнялися за віком від груп обстежених осіб. Дослідження здійснювалися відповідно до основних положень GCP (1996 р.), Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину від 04.04.1997 р. та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 р.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. При відборі хворих ми керувалися класифікацією вегетативних

порушень О.М.Вейна (2000) [1]. Згідно з цією класифікацією до дослідження включалися хворі на психовегетативний синдром у рамках вегетосудинної дистонії. При відборі пацієнтів та при їх обстеженні і лікуванні ми керувалися клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на ВСД згідно з Наказом № 487 МОЗ України від 17.08.2007 року «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю – Неврологія», код МКХ-10 – вегетосудинна дистонія – G 90. Згідно з протоколом всі пацієнти проходили консультації терапевта, кардіолога, ендокринолога, отоларинголога, окуліста, у деяких випадках гінеколога та хірурга для виключення соматичної патології. Пацієнтам проводилося вимірювання АТ, лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, сечі, кал на яйця гельмінтів, цукор крові, РВ), електрокардіографія, електроенцефалографія, ехоенцефалографія, ехокардіографія (за показаннями). Статистична обробка матеріалів дослідження виконувалася диференційовано залежно від типу вихідних даних: для парних досліджень у динаміці процесу використаний парний критерій Стьюдента, для показників, виражених у частках одиниці або відсотках – використовувалося кутове Фішерівське перетворення Фішера. Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою програми «BioStat» та програми Excel з пакета програм Microsoft Office 2007.

З усієї групи обстежених 48 хворим на конституційно-зумовлену ВСД провели дослідження вмісту в плазмі крові деяких показників апоптозу ендотеліоцитів у динаміці до та після лікування. Хворим на ВСД за гіпертонічним типом призначали глутаргін 0,75 (по 1 таблетці 3 рази на день), за гіпотонічним типом – ербісол 2,0 в/м 2 рази на день – вранці та ввечері, за змішаним типом – ербісол і глутаргін у зазначених вище дозах. Курс лікування всіх груп хворих становив 15 днів. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб відповідного віку. Кров із ліктьової вени збирали вранці, натще. У роботі використовували набори реактивів для імуноферментного визначення sCD95, sFasL і sCD117 (Diacclone Res., Франція) та біохімічного дослідження активності каспаз-1, -3, -8 (BioVision, США) з реєстрацією на ридері «Уніплан-М» (Росія).

**Результати дослідження та їх обговорення.** При аналізі клінічної картини різних типів ВСД виявлено наступне: вираженість скарг на вегетативну дисфункцію явно переважала в осіб жіночої статі, разом з тим, об'єктивне вегетологічне дослідження показало більшу вираженість вегетативних симптомів у осіб чоловічої статі.

Змішаний тип перебігу ВСД характеризувався більшою вираженістю об'єктивної вегетологічної симптоматики.

У хворих на ВСД за гіпертонічним типом статистично вірогідно порівняно з контролем за критерієм Фішера переважають наступні ознаки: схильність до збліднення обличчя – 53 %, отерп-

лість чи охолодженість пальців кистей і стоп – 61,8 %, гіпервентиляційний синдром – 50 %.

У хворих на ВСД за гіпотонічним типом вірогідно вищими є: схильність до почервоніння обличчя – 66,6 %, зміна забарвлення пальців кистей і стоп – 75,4 %, порушення функції шлунково-кишкового тракту – 94,2 %, зниження працездатності, швидка втомлюваність – 95,6 %.

У хворих на змішаний тип ВСД вірогідно вищими є: генералізована пітливість – 16,2 %, пароксизмальний субфебрилітет – 22,5 %.

Таким чином, клініка ВСД за гіпер-гіпо та змішаними типами має чіткі відмінності як за скаргами, так і за об'єктивними вегетативними симптомами: отерплість чи охолодження пальців кистей і стоп, схильність до збліднення обличчя – прерогатива гіпертонічного типу; порушення функції шлунково-кишкового тракту, зміна забарвлення кистей більш притаманні гіпотонічному типу. Разом з тим, неприємні відчуття в ділянці серця, зумовлені протилежними та своєрідними для кожного типу ВСД відчуттями: відчуття завмирання серця для гіпотонічного типу; відчуття прискореного серцебиття – для гіпертонічного.

Результати дослідження маркерів апоптозу ендотеліоцитів, розчинного фактора стовбурових клітин та активності каспаз у обстежених групах хворих наведені в таблиці. Як свідчать дані таблиці у хворих на ВСД за гіпертонічним типом у плазмі крові на 22 % зменшується вміст sCD95 і на 44 % збільшується рівень sCD117, що супроводжується підвищенням активності каспази-1, однак активність каспаз-3 і -8, а також вміст у крові sFas-L не змінюються. Лікування з використанням глутаргину зменшує плазмовий вміст sCD95 на 28 %, нормалізує рівень у крові sCD117 і не впливає на концентрацію sFas-L і активність каспаз-1, -3, -8 у плазмі крові.

При ВСД за гіпотонічним типом концентрації в плазмі крові sCD95, sFas-L і активність каспаз-1, -3, -8 відповідають контролю на тлі підвищення плазмового рівня sCD117 на 91 %. Застосування ербісолу в даних осіб не змінює плазмової концентрації sCD95, sFas-L і активності каспаз-1, -3, -8 та зменшує вміст у крові sCD117 до контрольних величин.

У хворих на ВСД за змішаним типом концентрація в плазмі крові sCD95 перевищує контрольні величини у 3,8 рази, sFas-L – у 3,4 рази, sCD117 – у 3,5 рази, що супроводжується збільшенням активності каспази-1 у 4,1 рази, каспази-3 – у 3,3 рази, каспази-8 – у 3,8 рази. Поєднані ефекти глутаргину й ербісолу в пацієнтів даної групи характеризуються зниженням (але не нормалізацією) вмісту в крові sCD95 на 45 %, sFas-L – на 46 %, sCD117 – на 47 % та більш ніж дворазовим зменшенням активності каспаз-1, -3 і -8.

Відомо, що в передачі сигналу до розвитку апоптозу бере участь Fas-рецептор (CD95, APO-1), локалізований на клітинах різних типів, у тому числі й на ендотеліоцитах [5]. Природним лігандом CD95 і джерелом сигналізації, яка при-

Таблиця

**Вплив лікування з використанням глутаргіну і ербісолу на концентрацію у плазмі крові розчинних форм рецепторів фактора стовбурових клітин, чинників апоптозу і активності каспаз у хворих на вегето-судинну дистонію за гіпер-, гіпотонічним і змішаним типами ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Групи хворих	sCD95, пг/мл	sFasI, пг/мл	Каспаза-1, од./мл	Каспаза-3, од./мл	Каспаза-8, од./мл	sCD117, нг/100 мкл
Контроль (практично здо- рові волонтери), n=15	117,50±10,09	209,40±16,28	0,049±0,004	0,080±0,007	0,102±0,008	2,35±0,32
Хворі на ВСД за гіпертонічним типом до ліку- вання, n=18, 1-а група	91,61±6,68 p<0,05	188,10±8,71 p>0,2	0,077±0,007 p<0,01	0,098±0,009 p>0,1	0,139±0,016 p>0,06	3,38±0,33 p<0,05
Хворі на ВСД за гіпотонічним типом до ліку- вання, n=12, 2-а група	123,50±11,03 p>0,6 p <sub>1-2</sub> <0,02	242,20±23,35 p>0,2 p <sub>1-2</sub> <0,02	0,041±0,003 p>0,1 p <sub>1-2</sub> <0,001	0,063±0,005 p>0,07 p <sub>1-2</sub> <0,01	0,087±0,005 p>0,1 p <sub>1-2</sub> <0,02	4,48±0,36 p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,05
Хворі на ВСД за змішаним типом до лікування, n=18, 3-я група	411,30±28,65 p<0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001	706,20±43,75 p<0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001	0,199±0,023 p<0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001	0,265±0,031 p<0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001	0,390±0,046 p<0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001	8,28±0,71 p<0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001
Хворі на ВСД за гіпертонічним типом після ліку- вання, n=9, 4-а група	84,20±8,85 p<0,05 p <sub>1-4</sub> >0,5	178,10±13,20 p>0,1 p <sub>1-4</sub> >0,5	0,062±0,006 p>0,07 p <sub>1-4</sub> >0,1	0,096±0,007 p>0,1 p <sub>1-4</sub> >0,8	0,116±0,014 p>0,3 p <sub>1-4</sub> >0,3	2,93±0,38 p>0,2 p <sub>1-4</sub> >0,4
Хворі на ВСД за гіпотонічним типом після ліку- вання, n=5, 5-а група	120,20±20,45 p>0,8 p <sub>2-5</sub> >0,8 p <sub>4-5</sub> >0,08	239,00±42,90 p>0,4 p <sub>2-5</sub> >0,9 p <sub>4-5</sub> >0,1	0,044±0,004 p>0,5 p <sub>2-5</sub> >0,5 p <sub>4-5</sub> >0,06	0,069±0,009 p>0,4 p <sub>2-5</sub> >0,5 p <sub>4-5</sub> >0,05	0,090±0,006 p>0,4 p <sub>2-5</sub> >0,7 p <sub>4-5</sub> >0,2	2,85±0,35 p>0,4 p <sub>2-5</sub> >0,02 p <sub>4-5</sub> >0,8
Хворі на ВСД за змішаним типом після лікування, n=8, 6-а група	225,40±16,83 p<0,001 p <sub>3-6</sub> <0,001 p <sub>4-6</sub> <0,001 p <sub>5-6</sub> <0,01	381,50±37,49 p<0,001 p <sub>3-6</sub> <0,001 p <sub>4-6</sub> <0,001 p <sub>5-6</sub> <0,05	0,088±0,010 p<0,001 p <sub>3-6</sub> <0,01 p <sub>4-6</sub> <0,05 p <sub>5-6</sub> <0,01	0,119±0,010 p<0,01 p <sub>3-6</sub> <0,01 p <sub>4-6</sub> >0,07 p <sub>5-6</sub> <0,01	0,181±0,023 p<0,001 p <sub>3-6</sub> <0,01 p <sub>4-6</sub> <0,05 p <sub>5-6</sub> <0,02	4,38±0,61 p<0,01 p <sub>3-6</sub> <0,01 p <sub>4-6</sub> >0,05 p <sub>5-6</sub> >0,09

Примітка. p – ступінь вірогідності різниці показників відносно контролю; p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>2-3</sub>, p<sub>1-4</sub>, p<sub>2-5</sub>, p<sub>4-5</sub>, p<sub>3-6</sub>, p<sub>4-6</sub>, p<sub>5-6</sub> – ступінь вірогідності різниці показників у відповідних групах хворих; n – число спостережень

зводить до розвитку апоптозу, є Fas-ліганд (Fas-L) [4]. У випадку Fas-залежного апоптозу зв'язування Fas-ліганду з тримерним Fas-рецептором призводить до конформаційних змін у цитоплазматичному домені смерті Fas-рецептора, що дає можливість його зв'язування з аналогічним доменом адапторної молекули FADD (Fas-associated death domain), а потім – з таким самим доменом білка RIP (Receptor interacting protein). Комплекс, що утворюється при цьому, активує протеазу FLICE (FADD-like IL-1 $\beta$ -converting enzyme), що призводить до включення загального шляху розвитку апоптозу [6]. У реалізації апоптозу беруть участь ряд транскрипційних чинників, які відповідають за активацію клітин (тобто за їх вихід із фази спокою та залучення до циклу) або рух по циклу. До них перш за все відносять фактори

Nur-77 і c-мус. Експресія c-мус в умовах неповноти ростового сигналу призводить до експресії активатора циклінзалежних кіназ – фосфатази cdc 25A. Передчасна експресія останніх у клітинах, не захищених від реалізації програми загибелі клітини, призводить до входу клітини в цикл автоматичного розвитку апоптозу [7]. Реалізація апоптозу детермінована двома генами – *ced-3* та *ced-4*. У ссавців продукти *ced-3* ідентифіковані як цистеїнова протеаза та її гомологи, які водночас володіють активністю серинових протеаз і складають родину ферментів, названих каспазами. З активацією каспаз пов'язаний масовий протеоліз цитоплазматичних білків при розвитку апоптозу, однак безпосереднє відношення до загибелі клітин через апоптоз мають ядерні мішені каспаз. Інактивація каспаз у результаті мутації генів або



дії вірусних білків (наприклад, білка p35 або білка CtnA) запобігає розвитку апоптозу [8].

Отже, апоптоз являє собою складний комплекс генетично детермінованих реакцій, порушення будь-якої ланки котрого здатне призвести до розвитку патологічного процесу, пов'язаного зі змінами спеціалізованої клітинної маси в той чи інший бік. За результатами нашого дослідження, при гіпер- і гіпотонічному типі ВСД суттєвих змін ініціальних і ефекторних механізмів Fas-залежного апоптозу не спостерігається. Водночас є всі підстави стверджувати про певну патогенетичну роль порушень апоптозу при змішаному типі ВСД, оскільки різке зростання вмісту в крові проапоптозних чинників sCD95 і sFas-L не тільки супроводжується значним збільшенням активності каспаз-1, -3 і -8, але й відбувається на тлі суттєвого підвищення плазмової концентрації sCD117 – фактора, який захищає стовбурові клітини від загибелі через апоптоз [2].

### Висновки

1. При змішаному типі вегето-судинної дистонії на ендотеліальному рівні різко зростає інтенсивність як поділу клітин, так і їхнього апоптозу – процес, здатний призвести до неконтрольованого і незбалансованого виділення біологічного активних речовин ендотелію, які володіють потужним і функціонально антагоністичним впливом (наприклад, ендотеліні – ендотеліальний фактор релаксації) на тонус судин резистивного типу.

2. При гіпер- і гіпотонічному типах вегето-судинної дистонії лікування відповідно глутаргіном та ербісолом практично усуває встановлені зміни вмісту в плазмі крові чинників апоптозу I типу й активності каспаз-1, -3, -8. Водночас використання обох препаратів при змішаному типі вегето-судинної дистонії суттєво знижує, але не нормалізує рівні у крові sCD95, sFas-L і sCD117 та активності каспаз-1, -3, -8.

3. При гіпер- і гіпотонічному типах ушкодження механізмів апоптозу локалізовані на епігеномному рівні, тому вплив ендотеліопротекторів досить ефективно корегує їхнє порушення. При змішаному типі вегето-судинної дистонії, скоріше за все, мають місце як епігеномні зсуви, так і порушення генетичних механізмів, відповідальних за реалізацію апоптозу. Тому ербісол у поєднанні з глутаргіном лише знижують, хоча і суттєво, але не нормалізують відхилення плазмового вмісту sCD95, sFas-L і sCD117 та активності

каспаз-1, -3, -8. Проте цей аспект проблеми, що вивчається, потребує подальших досліджень.

**Перспективи подальших досліджень.** Таким чином, є необхідність подальшого вивчення ролі апоптозу ендотеліоцитів у патогенезі розвитку різних типів вегето-судинної дистонії та дослідження впливу лікарських препаратів на ці процеси для розробки патогенетично обґрунтованої терапії та профілактики розвитку судинних катастроф на ґрунті вегето-судинної дистонії.

### Література

1. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. – М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2003. – 752 с.
2. Кухарчук О.Л. Вплив алотрансплантації ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітин на динаміку системного артеріального тиску у спонтанно гіпертензивних щурів / О.Л. Кухарчук, В.В. Радченко, В.М. Сірман [та ін.] // Фізіол. ж. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 68-71.
3. Лушников Е.Ф. Гибель клетки (апоптоз) / Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов. – М.: Медицина, 2001. – 192 с.
4. Feng G. Induction of Fas receptor and Fas ligand by nodularin is mediated by NF- $\kappa$ B in HepG2 cells / G. Feng, Y. Li, Y. Bai // Toxicol Appl. Pharmacol. – 2011. – № 251 (3). – P. 245-52.
5. Fas (CD95/APO-1) limits the expansion of T lymphocytes in an environment of limited T-cell antigen receptor/MHC contacts / K.A. Fortner, R.K. Lees, H.R. MacDonald [et al.] // Int. Immunol. – 2011. – № 23 (2). – P. 75-88.
6. Morales J.C. Regulation of the resistance to TRAIL-induced apoptosis in human primary T lymphocytes: role of NF- $\kappa$ B inhibition / J.C. Morales, M.J. Ruiz-Magaña, C. Ruiz-Ruiz // Mol. Immunol. – 2007. – № 44 (10). – P. 2587-2597.
7. FADD and the NF- $\kappa$ B family member Bcl-3 regulate complementary pathways to control T-cell survival and proliferation / S. Rangelova, S. Kirschnek, A. Strasser [et al.] // Immunology. – 2008. – № 125 (4). – P. 549-557.
8. Role of caspases in CD95L- and TRAIL-induced non-apoptotic signalling in pancreatic tumour cells / D. Siegmund, S. Klose, D. Zhou [et al.] // Cell. Signal. – 2007. – № 19 (6). – P. 1172-1184.

## ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ В ПЛАЗМЕ КРОВИ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ВЕГЕТО-СОСУДИСТОЙ ДИСТОНИЕЙ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

*И.И. Кричун, В.М. Паиковский*

**Резюме.** Установлено, что у больных вегето-сосудистой дистонией (ВСД) по гипертоническому типу в плазме крови статистически достоверно сравнительно с контрольной группой уменьшается концентрация молекул sCD95 и повышается уровень молекул sCD117, что сопровождается достоверным повышением активности каспазы-1, однако активность каспаз-3 и -8, а также концентрация в крови sFas – L не изменяются. Лечение с использованием глутаргина уменьшает плазменную концентрацию sCD95 на 28 %, нормализует уровень в крови sCD117 и не влия-

ет на концентрацию sFas-L и активность каспаз-1, - 3, - 8 в плазме крови. При ВСД по гипотоническому типу концентрации в плазме крови sCD95, sFas-L и активность каспаз-1, - 3, - 8 отвечают контрольным значениям на фоне повышения плазменного уровня sCD117 на 91 %. Использование эрбисола в лечении не изменяет плазменные концентрации sCD95, sFas - L и активность каспаз-1, - 3, - 8, однако снижает содержание в крови sCD117 к контрольным величинам. У больных ВСД по смешанному типу статистически достоверно в сравнении с контрольной группой и с другими группами обследованных повышается концентрация в плазме крови молекул sCD95, sFas-L и растворимой формы фактора стволовых клеток – молекулы sCD117, что сопровождается достоверным повышением активности каспаз-1,-3,-8. Сочетанные эффекты глутаргина и эрбисола у больных данной группы характеризуются понижением (но не нормализацией) концентрации в крови sCD95 на 45 %, sFas - L – на 46 %, sCD117 – на 47 % и уменьшением активности каспаз-1, - 3 и - 8.

**Ключевые слова:** вегето-сосудистая дистония, апоптоз, глутаргин, эрбисол.

## CHANGES OF THE CONCENTRATION IN THE BLOOD PLASMA OF MARKERS OF APOPTOSIS OF ENDOTHELIOCYTES IN PATIENTS WITH VEGETOVASCULAR DYSTONIA AND METHODS OF THEIR CORRECTION

*I.I. Krychun, V.M. Pashkovskiy*

**Abstract.** It has been established that in patients with vegetovascular dystonia after the hypertensive type the blood content of sCD95 molecules decreases and the sCD117 level increases that is accompanied by a reliable elevation of the caspase-1 activity, however, the activity of caspases-3 and -8, as well as the blood content of sFas-l do not change. Multimodality treatment, employing glutargin decreases the plasma content of sCD95 by 28 %, normalizes the blood sCD117 level and does not influence on the sFas-l concentration and the activity of caspases-1,-3,-8 in the blood plasma. With vegetovascular dystonia after the hypotensive type the blood plasma concentration of sCD95, sFas-l and the activity of caspases-1,-3,-8 correspond to the control value against a background of an elevation of the plasma concentration of sCD117 by 91 %. The use of erbisol in the treatment does not change the plasma concentration of sCD95, sFas-l and the activity of caspases-1,-3,-8 and diminishes the blood content of sCD95 up to control values. The blood plasma concentration of the molecules of sCD95, sFas-l and a dissolved form of the factor of stem cells – sCD117 molecules increases statistically significantly in patients with VVD after the mixed type as compared with the control groups of subjects that is accompanied with a reliable elevation of caspases-1,-3,-8. The combined effects of glutargin and erbisol in patients of this group are characterized by a decrease (but not a normalization) of the blood content of sCD95 by 45 %, sFas-l by – 46 %, sCD117 – by 47 % and a decrease of the activity of caspases-1,-3,-8.

**Key words:** vegetovascular dystonia, apoptosis, glutargin, erbisol.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – д. мед. н. Т.О. Ілашук

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 78-82

Надійшла до редакції 17.04.2012 року

УДК 616.61:616.379-008.64-071:612.017

Х.Ю. Козловська

## ПОКАЗНИКИ ПРОФІБРОГЕННИХ ЦИТОКІНІВ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ І ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК

Комунальна 4-а міська клінічна лікарня, м. Львів

**Резюме.** Досліджено показники профіброгенних цитокінів, маркерів ендотеліальної дисфункції і гемостазу у хворих на цукровий діабет (ЦД) типу 2 залежно від ступеня порушення функції нирок. За наявності ЦД і діабетичної нефропатії порівняно з хворими на ЦД без ниркової патології встановлено підвищений рівень профіброгенних цитокінів (МХП-1, ТФР- $\beta$ 1 і ІЛ-6).

Активация профіброгенних цитокінів у хворих на ЦД із нефропатією тісно поєднана з ендотеліальною дисфункцією, що визначається підвищеною продукцією в крові адгезивних, ангіогенних, тромбогенних чинників (ЧВ, АМСК-1, СЕЧР), і посилює ураження нирок.

**Ключові слова:** цукровий діабет типу 2, функціональний стан нирок, ендотеліальна дисфункція, гемостаз.

**Вступ.** Упродовж останніх років внаслідок збільшення поширеності цукрового діабету (ЦД), особливо за рахунок ЦД типу 2 (ЦД-2), та артеріальної гіпертензії (АГ), що призводять до незворотної патології нирок, спостерігається значний ріст чисельності хворих, які потребують проведення замісної ниркової терапії [9]. Тому актуальним постає питання визначення механізмів втрати функціонує ниркової тканини і заміщення її сполучною тканиною. На тлі зростання числа хворих із класичними проявами діабетичної нефропатії (гломерулосклероз) у пацієнтів із ЦД все частіше діагностується патологія нирок із переважним ураженням інтерстицію і ниркових каналців: ішемічна нефропатія, інфекція сечових шляхів, інтерстиціальний нефрит та інші [6]. Однак і при гломерулярних захворюваннях нирок швидкість зниження фільтрації високо корелює з вираженістю тубулоінтерстиціального фіброзу, а не гломерулосклерозу [7].

За даними експериментальних досліджень, у розвитку тубулоінтерстиціального ураження встановлено значення складних процесів міжклітинних взаємодій, які активуються під впливом імунних і неімунних чинників [4, 8]. Крім того, останнім часом все більше уваги приділяється ендотеліальній дисфункції в розвитку органної патології, що призводить до гемодинамічних порушень у нирках і, як наслідок, до змін структури тубулоінтерстицію [10].

У літературі трапляються лише поодинокі дослідження з визначення спектра найбільш значимих молекулярних медіаторів запалення і фіброзу, що призводять до ремоделювання тубулоінтерстицію у хворих на ЦД [1]. У той же час їх актуальність визначається можливістю прогнозування функції нирок загалом і обґрунтування нефропротективної стратегії, основу якої сформує цілеспрямований вплив на медіатори запалення і фіброзу.

**Мета дослідження.** Визначити показники профіброгенних цитокінів, маркери ендотеліальної дисфункції і гемостазу у хворих на ЦД залежно від ступеня порушення функції нирок.

**Матеріал і методи.** Під спостереженням перебувало 79 хворих на ЦД-2 і 20 осіб аналогіч-

ного віку без ЦД і АГ (контрольна група) зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) понад 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Усіх пацієнтів, хворих на ЦД, розподілили на три групи. До першої групи увійшло 25 хворих на ЦД-2 без ураження нирок; до другої групи – 26 хворих на ЦД-2 з наявністю діабетичної нефропатії (стадія мікроальбумінурії за методом Mogensen С.Е.); до третьої групи – 28 хворих на ЦД-2 з діабетичною нефропатією (стадія протеїнурії). У таблиці 1 наведено характеристику обстежених осіб.

Хворим проведено клінічно-інструментальне обстеження, що включало оцінку скарг, збір анамнезу стосовно основної і супутньої патології, електрокардіографію (електрокардіограф ЮКАРД-200 виробництва фірми «UTAS», Україна). Визначення параметрів внутрішньосерцевої геодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда проводили ехокардіографічно за допомогою апарата «Siemens Sonoline Versa Plus» (Німеччина). Визначали кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ). Фракцію викиду (ФВ) визначали за загальноприйнятою методикою в М-режимі.

Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом, глікозилюваного гемоглобіну (HbA1c) – методом високочутливої іонообмінної хроматографії за допомогою автоматичного аналізатора D-10 і реактивів BIO-RAD (США). Визначення мікроальбумінурії (МАУ) проведено імуноферментним методом на напівавтоматичному аналізаторі ВА-88 (Китай). ШКФ вираховували за формулою Cockcroft-Gault [5].

Дослідження рівня цитокінів проводили імуноферментним методом за допомогою STAT-Fax 303 Plus у відповідності з інструкцією виробника. Використовували тест-системи виробництва «Укрмедсервіс» (Донецьк, Україна), «Протеиновый контур» (Росія), «Diacclone» (Франція) для визначення рівнів профіброгенних медіаторів: моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (МХП-1), трансформуючого фактора росту (ТФР- $\beta$ 1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6). Функціональний стан ендотелію оцінювали за рівнем чинника Віллеб-

ранда (ЧВ), адгезивної молекули судинних клітин 1 (АМСК-1) та судинного ендотеліального чинника росту (СЕЧР) з допомогою стандартних наборів фірм: «TECHNOZYUM» (ЧВ); «Bender Med Systems» (АМСК-1); «Biosource» (СЕЧР).

Статистичний аналіз проводили на персональному комп'ютері за допомогою пакета прикладних програм «STATISTICA» (StatSoft Version 6.0). Для опису розподілу показника визначали середнє значення, стандартну похибку середньої і середнє квадратичне відхилення, медіану, значення верхньої і нижньої квартилі (Me [25 % ÷ 75 %]), критерій Манна-Уїтні  $\chi^2$  для оцінки статистичної значимості відмінностей між двома незалежними групами. Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена застосовували для оцінки лінійного зв'язку між рангами значень двох кількісних показників. Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез приймали за 0,05. Для визначення чинників, що впливають на зниження ШКФ, було використано логістичний регресійний аналіз.

**Результати дослідження та їх обговорення.** З даних табл. 1, всі хворі на ЦД-2 не відрізнялися за віком. Пацієнти із ЦД-2 і патологією нирок

мали більшу тривалість основного захворювання і АГ, особливо за наявності стійкої протеїнурії. Відомо, що АГ в осіб із ЦД-2 може розвинутися до клінічних проявів діабету, передувати патології нирок і в подальшому відігравати важливу роль у розвитку нефропатії будь-якого генезу [2].

Хворі на ЦД-2 переважно перебували в стані субкомпенсації вуглеводного обміну, що також здійснює внесок в індукцію механізмів ураження нирок на рівні клітини (неферментне глікування білків, окиснювальний стрес, активація протеїнази С, чинників росту, вазоактивних цитокінів) [6]. Статистично значимі відмінності спостерігалися в частоті інфаркту міокарда (ІМ) в анамнезі у хворих на ЦД-2 з нефропатією, що свідчить про тісний взаємозв'язок між дисфункцією нирок і коронарною патологією. Висока частота застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) у хворих на ЦД-2 незалежно від наявності ниркової патології відображає необхідність використання фармакологічної групи антигіпертензивних препаратів, що володіють нефро- і кардіопротективними властивостями разом з дією на системну гемодинаміку.

Таблиця 1

## Характеристика обстежених хворих на цукровий діабет (МЕ [25%;75%], %)

Параметри	ЦД-2 без ураження нирок, n=25 (перша група)	ЦД-2 з нефропатією (стадія МАУ), n=26 (друга група)	ЦД-2 з нефропатією (стадія стійкої протеїнурії), n=28 (третья група)
Вік, роки	58 [55; 66]	59 [57; 68]	61 [57; 69]
Стать, ч/ж	11/14	7/19	11/17
Тривалість ЦД, роки	5 [3,5; 11]	7 [6; 17]*	8 [6; 18]*
Тривалість АГ, роки	5 [4; 14]	7 [6; 18]*	10 [9; 19]*
Креатинін крові, мкмоль/л	83 [74; 96]	93 [76; 110]	90 [76; 116]
ШКФ, мл/хв/1,73м <sup>2</sup>	74 [64; 87]	75 [58; 93]	67 [53; 85]*
Альбумінурія, мг/добу	5,2 [3,1; 9]	36 [31; 107]*	65 [34; 77]*
НвА1с, %	7,9 [7; 9,3]	8,1 [6,9; 9,5]	8,2 [7,1; 8,9]
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	102 [79; 113]	119 [106; 144]*	117 [104; 134]*
ФВ, %	57 [54; 60]	54 [47; 60]*	53 [48; 58]*
ТМШП, мм	12,5 [11,2; 13,5]	13,2 [13; 14]	13 [12; 13]
Частота ДР, %	24	52*	55*
Прийом іАПФ або БРА II, %	61	83*	73*
Прийом статинів, %	36	54	61*
ІХС, %	27	36	62*
Інфаркт міокарда в анамнезі, %	18	36*	46*
Паління, %	30	33	49*

Примітка. \* вірогідність відмінностей із першою групою обстежених при  $p \leq 0,05$

НвА1с – глікозильований гемоглобін, ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка, ФВ – фракція викиду, ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки, ДР – діабетична ретинопатія, іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II, ІХС – ішемічна хвороба серця

Таблиця 2

## Взаємозв'язок чинника Віллебранда з трансформуючим фактором росту та інтерлейкіном-6

Показники	Хворі на ЦД-2 без нефропатії, n=25	Хворі на ЦД-2 з наявністю МАУ, n=26	Хворі на ЦД-2 із стійкою протеїнурією, n=28
ТФР-β1, нг/мл	r=0,60; p<0,001	r=0,70; p<0,001	r=0,35; p<0,05
ІЛ-6, пг/мл	r=0,44; p<0,05	r=0,59; p<0,05	r=0,46; p<0,01

Таблиця 3

## Взаємозв'язок судинного ендотеліального чинника росту з трансформуючим фактором росту і моноцитарним хемоатрактантним протеїном-1

Показники	Хворі на ЦД-2 без ураження нирок, n=25	Хворі на ЦД-2 з МАУ, n=26	Хворі на ЦД-2 із стійкою протеїнурією, n=28
ТФР-β1, нг/мл	r= 0,004; p>0,05	r=0,41; p<0,05	r=0,56; p<0,001
МХП-1, пг/мл	r=0,51; p<0,05	r=0,51; p<0,01	r=0,32; p<0,05

Діабетична ретинопатія виявлена в 79 % випадків у хворих на ЦД-2 з діабетичною нефропатією, що підтверджує тісний взаємозв'язок цих мікросудинних ускладнень. Порівняння показників функції нирок продемонструвало зниження показників ШКФ за MDRD у пацієнтів із ЦД-2 за наявності постійної протеїнурії, проте відмінності не досягали статистичної значимості. Оцінка функції серця, за даними ехокардіографії (ЕхоКГ), показала найбільш значиму гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ), визначену за потовщенням МШП і ІММЛШ, у хворих на ЦД-2 і діабетичну нефропатію. У той же час скорочувальна функція міокарда, визначена за показником ФВ, статистично вірогідно знижена в пацієнтів із ЦД-2 з протеїнурією, що, очевидно, пов'язано з більшою частотою ІМ в анамнезі і формуванням постінфарктного кардіосклерозу.

З'ясування механізмів втрати функціонуючої тканини нирок і заміщення її сполучною тканиною належить до пріоритетних завдань сучасної нефрології. Вони визначають швидкість зниження ниркової фільтрації, пов'язану з вираженістю тубулоінтерстиціального фіброзу незалежно від первинно гломерулярної або інтерстиціально-каналцевої природи ниркової патології.

Важливу роль у запальних реакціях у процесі розвитку тубулоінтерстиціального фіброзу при ЦД відводять збільшенню синтезу молекул адгезії і хемокінів. До останніх належить один із прозапальних цитокінів – МХП-1, який продукується в основному клітинами моноцитарно-макрофагального ряду.

У нашій роботі отримано статистично вірогідне підвищення рівня МХП-1 у сироватці крові у хворих на ЦД і нефропатію порівняно з групою контролю й особами із ЦД-2 без ураження нирок. Якщо в контрольній групі рівень МХП-1 становив 66,1 пг/мл, то у хворих на ЦД-2 без патології нирок (перша група) – 127,1 пг/мл, у хворих на ЦД-2 із МАУ – 198,1 пг/мл, а у хворих на ЦД-2 із стійкою протеїнурією – 268,6 пг/мл. Як бачимо, найбільш значне вірогідне підвищення цього показника відзначається у хворих на ЦД-2 з постійною протеїнурією.

Слід зазначити, що вже у групі хворих на ЦД-2 без ниркової патології зареєстроване вірогідне

підвищення показника МХП-1. Це узгоджується з даними досліджень, які показали активну участь МХП-1 у механізмах розвитку інсулінорезистентності, ожиріння, метаболічного синдрому, атеросклерозу, ЦД-2, серцевої недостатності [2, 8].

Участь МХП-1 у процесах тубулоінтерстиціального ураження підтверджується негативним кореляційним зв'язком із ШКФ (r= -0,45; p<0,05) і позитивним (r=0,39; p<0,05) – з протеїнурією, які є основними маркерами ниркової дисфункції у хворих на ЦД із діабетичною нефропатією.

Трансформуючий фактор росту (ТФР-β1) належить до основних профібротичних цитокінів. Нами встановлено достовірне підвищення концентрації ТФР-β1 у всіх групах хворих на ЦД-2 із патологією нирок порівняно не лише з контрольною, але і з першою групою, що, очевидно, підкреслює значення ТФР-β1 у розвитку тубулоінтерстиціального фіброзу. При цьому максимальне його підвищення спостерігалось в групі хворих із стійкою протеїнурією. Якщо в контрольній групі показник ТФР-β1 становив 10,6 нг/мл, то у хворих на ЦД-2 без нефропатії – 40,7 нг/мл, з наявністю МАУ – 65,1 нг/мл, при стійкій протеїнурії – 80,6 нг/мл.

При вивченні взаємозв'язку підвищеного рівня ТФР-β1 з параметрами функції нирок у групах хворих на ЦД-2 із діабетичною нефропатією виявлені значимі негативні кореляції із ШКФ (r= -0,33; p<0,05) і позитивні – з альбумінурією (r=0,49; p<0,05).

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) є одним із найактивніших цитокінів, що беруть участь у запальній реакції. Встановлено його значення в механізмах інсулінорезистентності, розвитку інсульту, апоптозі β-клітин, вираженості тубулоінтерстиціального фіброзу у хворих на ЦД [1, 6]. У проведеному нами дослідженні рівень ІЛ-6 виявився вірогідно підвищеним у групах хворих на ЦД-2 із наявністю МАУ (4,38 пг/мл) і стійкої протеїнурії (4,29 пг/мл) порівняно з контрольною групою (0,52 пг/мл) і пацієнтами з ЦД-2 без нефропатії (0,75 пг/мл).

Кореляційний аналіз підтвердив вплив ІЛ-6 у комплексі з іншими чинниками на зниження функції нирок у хворих на ЦД, зокрема, на ШКФ (r=-0,47; p<0,001) і альбумінурію (r=0,28; p<0,05).

Позитивний кореляційний взаємозв'язок ІЛ-6 із МХП-1 у групах хворих на ЦД-2 з ураженням нирок ( $r=0,45$ ;  $p=0,02$ ) вказує на поєднаний вплив профіброгенних медіаторів у розвитку тубулоінтерстиціального фіброзу як основи прогресування ниркової недостатності.

Нами зроблено оцінку функціонального стану ендотелію за рівнем адгезивних, ангіогенних, тромбогенних чинників: ЧВ, АМСК-1, СЕЧР та їх зв'язок із профіброгенними цитокінами в цих же групах пацієнтів.

Уразливість клітин ендотелію для патогенних чинників системного кровотоку визначається їх унікальним розміщенням на межі між циркулюючою кров'ю і тканинами. Дисфункція ендотелію призводить до порушення контролю судинного тону, тромбоутворення, фібринолізу. Маркерами активованого ендотелію, синтез яких у нормальних умовах практично не відбувається, є розчинні форми адгезивних молекул АМСК-1. Найбільш вірогідною причиною активації молекул адгезії при ЦД є гіперглікемія. Разом із гіперглікемією синтез молекул адгезії в мезангіоцитах запускається оксидативним стресом, а також внутрішньоклубочковою гіпертензією.

У нашому дослідженні виявлено статистично значиме порівняно з групою контролю (699,1 нг/мл) і хворими на ЦД-2 без нефропатії (720,6 нг/мл) підвищення рівня АМСК-1 у групі хворих на ЦД з наявністю МАУ (886,8 нг/мл) і стійкої протеїнурії (929,3 нг/мл).

Активация і ушкодження ендотелію різного генезу (запального, діабетичного, атеросклеротичного) призводить до посиленого нагромадження і виділення ще одного важливого чинника – ЧВ. Цей показник також виявився підвищеним у всіх хворих на ЦД з нефропатією. Якщо рівень ЧВ становив у контрольній групі 0,15 ОД/мл, то у хворих на ЦД-2 без нефропатії – 0,74 ОД/мл. У той же час за наявності МАУ у хворих на ЦД-2 зазначений показник вірогідно зростав до 0,9 ОД/мл, а за наявності стійкої протеїнурії – до 1,01 ОД/мл, тобто нами встановлено збільшення концентрації ЧВ при наростанні тяжкості діабетичного ураження нирок і ураження ендотелію судин. Спостерігалася також позитивна кореляція ЧВ з альбумінурією у хворих на ЦД-2 з нефропатією ( $r=0,36$ ;  $p<0,05$ ).

Значення ЧВ у процесах ініціації тубулоінтерстиціального фіброзу підтверджується і виявленими кореляційними зв'язками з ТФР- $\beta$ 1 та ІЛ-6 в усіх групах хворих на ЦД-2 (табл. 2).

Серед сигнальних молекул, які визначають патологічні зміни в нирках, важливе значення має СЕЧР – маркер ангіогенної форми дисфункції ендотелію. Аналіз рівня СЕЧР показав його підвищення в пацієнтів із ЦД і нирковою дисфункцією порівняно з контрольною групою. Так, рівень СЕЧР у контрольній групі становив 116,1 пг/мл, у хворих на ЦД-2 без ниркової патології – 182,8 пг/мл. У той же час показник СЕЧР був вірогідно вищим у хворих на ЦД-2 з МАУ

(203,1 пг/мл) і на ЦД-2 із стійкою протеїнурією (284,8 пг/мл).

У цих же групах встановлена вірогідна кореляція СЕЧР із профіброгенними цитокінами ТФР- $\beta$ 1 і МХП-1 (табл. 3).

Підвищення рівня профіброгенних цитокінів і ендотеліальну дисфункцію у хворих на ЦД можна розглядати як тісно поєднані процеси, що призводять до ураження тубулоінтерстицію.

Однією з головних причин розвитку хронічної серцевої недостатності (СН) при ЦД-2 є значна частота гіпертрофії міокарда в цих осіб, пов'язаної з наявністю діабетичної кардіопатії в поєднанні з ІХС. Приєднання ураження нирок різко збільшує ризик розвитку СН у таких осіб. При оцінці розподілу ремоделювання ЛШ у групах із ЦД нами виявлено, що при розвитку нефропатії у хворих на ЦД-2 відзначалося вірогідне зменшення числа осіб із нормальною морфологічною картиною ЛШ серця (23 % – за відсутності ознак ураження нирок, 3 % – при нефропатії). Крім того, у хворих на ЦД-2, ускладнений розвитком нефропатії, переважаючим морфологічним типом ЛШ була концентрична гіпертрофія (82 %), тоді як серед хворих на ЦД-2 без нефропатії переважало концентричне ремоделювання (у 69 %).

У хворих на ЦД-2 без ураження нирок величина ІММЛШ достовірно пов'язана з рівнем основного чинника профібротичної активності, що визначався концентрацією цитокіну ТФР- $\beta$ 1 у крові ( $r=-0,47$ ;  $p=0,008$ ). Чим сильнішою була стимуляція процесу фіброзу, тим ІММЛШ був меншим, що, ймовірно, пов'язано із заміщенням при цьому м'язової тканини на сполучну. При ЦД-2 підвищення рівня ТФР- $\beta$ 1 призводить до розвитку процесів фіброзу міокарда ЛШ і зниження його функціональних скорочувальних резервів.

Розвиток діабетичної нефропатії та її вираженість негативно впливає на концентрацію в крові чинників, які контролюють процес фіброзу в міокарді [2]. Виявлено, що у хворих на ЦД-2 з нефропатією ТФР- $\beta$ 1 вірогідно позитивно корелює з величиною протеїнурії і негативно – з величиною ШКФ. У цій ситуації ІММЛШ стає вкрай залежним від активності як про-, так і антифібротичних чинників ( $r=0,71$ ;  $p=0,0008$ ).

Встановлений тісний взаємозв'язок маси міокарда і зазначених чинників може вказувати на те, що фіброзна тканина міокарда в осіб із діабетичною нефропатією стає найважливішим компонентом стінки серця. У ситуації з наявною нефропатією профібротичні чинники розпочинають проявляти стабілізуючі властивості відносно скорочувальних характеристик ЛШ. Про це свідчить позитивний кореляційний взаємозв'язок між рівнем ТФР- $\beta$ 1 у крові і фракцією викиду ЛШ у групі хворих на ЦД-2 із нефропатією. Відомо, що виражений фіброз міокарда зменшує можливість його розтягування під час діастолі. З одного боку, це утруднює кровонаповнення ЛШ і призводить до наростання діастолічної недостатності, але, з іншого боку, це на певний час може обері-

гати решту м'язових волокон міокарда від перерозтягнення в період діастолі, що дозволяє їм функціонувати з підвищеною ефективністю відповідно до закону Старлінга [6].

Отже, при розвитку діабетичної нефропатії діяльність нирок істотно впливає на характер ГЛШ і його функцію за рахунок стимуляції чинників, що контролюють процеси фіброгенезу і фібролізу в міокарді.

Виражені прояви атеросклерозу істотно змінюють патогенетичні механізми ураження міокарда у хворих на ЦД-2. У цій ситуації процеси формування маси міокарда стають залежними і від інших чинників. Зберігається кореляція чинників, які контролюють процес фіброзу міокарда за умов ураження ниркової тканини ( $r=0,47$ ;  $p=0,001$ ). Але, очевидно, в цьому випадку на перше місце в кардіальному прогнозі виходить ступінь ураження коронарних артерій. Приєднання нефропатії у хворих на ЦД-2 ставить перед лікарями проблему своєчасної оцінки коронарного кровообігу в таких осіб, незалежно від наявності або відсутності в них специфічних скарг з боку серцево-судинної системи і відповідної клінічної симптоматики.

На завершальному етапі дослідження нами проведено оцінку чинників ризику прогресування патології нирок у хворих на ЦД. У ході проведеного аналізу (логістична регресія) виявлені чинники, що вносять найбільш вагомий внесок у прогресування нефропатії, зокрема зниження ШКФ нижче  $60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$  у хворих на ЦД.

У нашому дослідженні виявлений підвищений рівень ТФР- $\beta 1$ , що корелює зі ШКФ в усіх групах хворих із нирковою патологією, і вказує на участь цього чинника як основної ланки універсального механізму розвитку тубулоінтерстиціального фіброзу. Підвищення цього чинника в пацієнтів ще до появи альбумінурії, при нормальному рівні ШКФ підтверджує його провідну роль у розвитку ниркової патології. У зв'язку з цим цілком очікуваним результатом дослідження виявилось встановлення ТФР- $\beta 1$  серед чинників, асоційованих з прогресуванням уражень нирок у хворих на ЦД.

Отже, результати проведеного дослідження свідчать про високий ризик зниження ШКФ у пацієнтів з ЦД і нефропатією при підвищенні ТФР- $\beta 1$  у крові разом з іншими чинниками ризику. Їх оцінка в цієї категорії осіб може бути використана для визначення ренального прогнозу, а також вибору лікарських засобів, які цілеспрямовано впливають на медіатори запалення і фіброзу в комплексі заходів вторинної профілактики ниркової недостатності.

#### Висновки

1. За наявності цукрового діабету і діабетичної нефропатії порівняно з хворими на цукровий діабет без ниркової патології встановлено підвищений рівень профіброгенних цитокінів (моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1, трансформуючого фактора росту, інтерлейкіну-6), що

вказує на участь цих молекулярних медіаторів у розвитку ураження нирок, в основному, за рахунок універсального механізму формування тубулоінтерстиціального фіброзу.

2. Активація профіброгенних цитокінів у хворих на цукровий діабет з нефропатією тісно поєднана з ендотеліальною дисфункцією, що визначається підвищеною продукцією в крові адгезивних, ангіогенних, тромбогенних чинників (чинника Віллебранда, адгезивної молекули судинних клітин 1, судинного ендотеліального чинника росту), посилюючи ураження нирок.

3. Медіатори запалення і фіброгенезу втягуються в процеси тубулоінтерстиціального ураження у хворих на цукровий діабет із діабетичною нефропатією, що підтверджується їхнім негативним кореляційним зв'язком із швидкістю клубочкової фільтрації і позитивним – з альбумінурією – основними маркерами ниркової дисфункції. До чинників ризику зниження фільтраційної функції нирок у хворих на цукровий діабет із діабетичною нефропатією належать трансформуючий фактор росту і моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільним буде вивчення цілеспрямованого впливу лікарських засобів на медіатори запалення і фіброзу в комплексі заходів вторинної профілактики ниркової недостатності.

#### Література

1. Фактори міжклітинної кооперації імунної системи (цитокіни та VCAM-1) у хворих на хронічну хворобу нирок I-III стадій, діабетичну нефропатію / В.С. Дряньська, Г.М. Драннік, М.І. Маріненко [та ін.] // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2010. – № 1. – С. 95-99.
2. Іванов Д.Д. Кардіоренальний синдром / Д.Д. Іванов // Мед. неотложных состояний. – 2011. – № 5 (36). – С. 126-128.
3. Савельева С.А. Ожирение – фактор риска поражения почек у больных сахарным диабетом 2-го типа / С.А. Савельева, А.А. Крячкова, К.О. Курумова // Сахарный диабет. – 2010. – № 2. – С. 42-46.
4. Порушення моноцитарного кліренсу ліпідів у хворих на хронічну хворобу нирок як чинник ризику розвитку серцево-судинної патології / І.І. Топчій, В.Ю. Гальчінська, П.С. Семенових [та ін.] // Ж. Акад. мед. наук України. – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 667-674.
5. Ураження органів-мішеней при артеріальній гіпертензії: профілактика, діагностика та лікування [Методичні рекомендації] / [Ю.М. Сіренко, В.М. Граніч, Г.Д. Радченко та ін.]. – К.: МОЗ України, АМН України, 2003. – 44 с.
6. Шамхалова М.Ш. Факторы тубулоинтерстициального поражения почек при сахарном диабете / М.Ш. Шамхалова, К.О. Курумова, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2009. – № 4. – С. 61-65.
7. Renal tubulointerstitial expansion is associated with endothelial dysfunction and inflammation in

- type 1 diabetes / H.J. Bangstad, I. Seljeflot, T.J. Berg [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2009. – Vol. 69, № 1. – P. 138-144.
8. Significance of  $\alpha$ -SMA in myofibroblasts emerging in renal tubulointerstitial fibrosis / K. Ina, H. Kimatura, S. Tatsukawa [et al.] // *Histol. Histopathol.* – 2011. – Vol. 26, № 7. – P. 855-866.
9. The comprehensive dialysis study (CDS): a USRDS special study / N.G. Kutner, K.L. Johansen, G.A. Kaysen [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, № 3. – P. 645-650.
10. Tubular atrophy, interstitial fibrosis, and inflammation in type 2 diabetic db/db mice. An accelerated model of advanced diabetic nephropathy / V. Ninichuk, O. Kulkarni, S. Clauss [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2007. – Vol. 12, № 8. – P. 351-355.

### ПОКАЗАТЕЛИ ПРОФИБРОГЕННЫХ ЦИТОКИНОВ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

*Х.Ю. Козловская*

**Резюме.** Исследованы показатели профиброгенных цитокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции и гемостаза у больных сахарным диабетом (СД) типа 2 в зависимости от степени нарушения функции почек. При наличии ЦД и диабетической нефропатии по сравнению с больными СД без почечной патологии установлен повышенный уровень профиброгенных цитокинов (МХП-1, ТФР- $\beta$ 1 и ИЛ-6). Активация профиброгенных цитокинов у больных СД с нефропатией тесно ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, которая определяется повышенной продукцией в крови адгезивных, ангиогенных, тромбогенных факторов (ФВ, АМСК-1, СЭФР), и усиливает поражение почек.

**Ключевые слова:** сахарный диабет типа 2, функциональное состояние почек, эндотелиальная дисфункция, гемостаз.

### INDIC OF PROFIBROGENIC CYTOKINES, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND HEMOSTASIS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS, DEPENDING ON THE DEGREE OF RENAL DYSFUNCTION

*К.У. Kozlovska*

**Abstract.** The indices of profibrogenic cytokines, markers of the endothelial dysfunction and haemostasis in type 2 diabetes mellitus (DM) depending on the degree of renal dysfunction have been studied. An increased level of profibrogenic cytokines (MCP-1, TGF- $\beta$ 1 and IL-6) has been established in the presence of DM and diabetic nephropathy as compared to the DM patients without kidney pathology. Activating profibrogenic cytokines in patients with DM and nephropathy is closely associated with endothelial dysfunction, which is determined by an enhanced blood production of adhesive, angiogenic and thrombogenic factors (FW, VCAM-1, VEGF), intensifying renal damage.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, functional renal status, endothelial dysfunction, hemostasis.

Communal Municipal Clinical Hospital 4 (L'viv)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 83-88

Надійшла до редакції 10.01.2012 року



УДК 618.1-022:612.621.31

С.Є. Косілова

**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ УРОГЕНІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ  
НА ГОРМОНАЛЬНУ ФУНКЦІЮ ЯЄЧНИКІВ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Вивчено вплив хронічних урогенітальних інфекцій на функціональний стан яєчників. З'ясовано достовірне зниження продукції естрогенів і прогестерону, підвищення синтезу тестостерону. Порушення продукції статевих гормонів, що розвивається внаслідок дії

інфекційних агентів, зумовлює порушення менструального циклу, безпліддя, невиношування вагітності.

**Ключові слова:** урогенітальні інфекції, гормональний дисбаланс, порушення репродуктивної функції.

**Вступ.** Однією з найбільш актуальних проблем в акушерсько-гінекологічній практиці є запальні захворювання жіночих статевих органів. У структурі гінекологічної захворюваності вони становлять від 50 до 68 % [1, 2, 7]. За даними багатьох досліджень [1, 3, 4], запальні захворювання жіночих статевих органів виникають внаслідок дії полімікробних інфекцій, збудниками яких є асоціації грампозитивних і грамнегативних аеробних та анаеробних бактерій. Крім того, зростає роль збудників, що передаються статевим шляхом (хламідії, уреоплазма, мікоплазма, віруси), які здатні пошкоджувати епітелій цервікального каналу шийки матки, маткових труб, ендометрія. При цьому створюються умови для інвазії менш вірулентних умовно-патогенних мікроорганізмів, що сприяє розвитку хронічного рецидивного запального процесу в статевих органах. Це призводить до виникнення вторинних ускладнень, порушення репродуктивного здоров'я жінок [1, 3]. Серед можливих вторинних ускладнень слід відзначити порушення менструального циклу, що зумовлює безпліддя, невиношування вагітності [2, 5, 6]. У зв'язку з цим, все більше уваги приділяється вивченню впливу інфекційного агента на гормональну функцію яєчників, пошуку нових шляхів профілактики і лікування запальних захворювань жіночих статевих органів.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив урогенітальної інфекції на стан гормональної функції яєчників.

**Матеріал і методи.** Проведено аналіз 120 амбулаторних карток гінекологічних хворих, які були на обліку з приводу хронічних запальних процесів жіночих статевих органів, зумовлених урогенітальною інфекцією. Вік жінок від 20 до 40 років. Тривалість захворювання 5-6 років. Контрольну групу склали 20 здорових жінок того ж віку. Для обстеження використовували загальноклінічне дослідження, бактеріоскопічне, бактеріологічне та цитологічне дослідження зскрібків зі слизової оболонки піхви, цервікального каналу шийки матки та уретри. Уреоплазми, мікоплазми, хламідії, вірус герпесу 1-го та 2-го типів виявляли за допомогою ланцюгової полімеразної реакції (ЛПР). Гормональний фон вивчався шляхом визначення рівня гормонів у крові (ФСГ, ЛГ, естрадіол, прогестерон, пролактин, тестостерон, кор-

тизол), методом радіоімунологічного аналізу (RIA). Стан внутрішніх статевих органів оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження.

**Результати дослідження та їх обговорення.** З анамнезу встановлено, що у 108 (90 %) жінок перебіг запального процесу ускладнений порушенням менструального циклу (опсоменорея, аменорея, міжменструальні кровотечі). Пухлини яєчників мали 18 (15 %) пацієнток, первинне безпліддя – 30 (25 %), вторинне безпліддя – 54 (45 %) обстежених, невиношування вагітності – 4 (10 %), штучні аборти – 3 (7,5 %). Із соматичної патології виявлено: запальні захворювання сечовидільної системи в 48 (40 %) жінок, захворювання шлунково-кишкового тракту – у 15 (12,5 %), хронічний тонзиліт – у 24 (20 %), хронічний бронхіт – у 9 (7,5 %) обстежених. Серед жінок контрольної групи не виявлено вищезазначених захворювань, порушення менструальної та репродуктивної функції.

Результати мікробіологічних досліджень показали, що урогенітальні інфекції, які передаються статевим шляхом, у вигляді моноінфекції траплялися у 42 (35 %) пацієнток, мікст-інфекції – у 78 (65 %). Серед моноінфекцій переважали уреоплазми, хламідії, трихомонади, гарднерели. Серед мікст-інфекцій переважали бактеріальні асоціації в поєднанні з інфекціями, що передаються статевим шляхом. Аналіз бактеріологічного дослідження матеріалу показав, що в 48 (40 %) обстежених серед збудників запального процесу виявлені: кишкова паличка, протей, золотистий та епідермальний стафілокок, ентерокок.

У результаті проведеного обстеження, з'ясовано, що порушення менструального циклу представлені ановуляцією за типом атрезії фолікулів – у 60 (50 %) випадках, недостатністю лютеїнової фази циклу – у 48 (40 %). Нормальний менструальний цикл зареєстрований лише у 12 (10 %) жінок.

Під час ультразвукового обстеження в пацієнток з урогенітальною інфекцією діагностовано: полікістоз яєчників – у 60 (50 %), пухлини яєчників – у 18 (15 %), гіперплазія ендометрія – у 15 (12,5 %), ендометріоз внутрішніх статевих органів – у 6 (5 %), хронічний сальпінгоофорит – у 24 (20 %) жінок. З'ясовано, що в жінок із гіперплазією ендометрія переважали бактеріально-вірусні

асоціації мікроорганізмів, а в пацієнок із хронічним сольпінгофоритом – бактеріальні.

Аналіз результатів гормонального обстеження показав, що середня концентрація естрадіолу в ранню фолікулінову фазу менструального циклу в жінок з урогенітальною інфекцією вірогідно нижча, ніж у контрольній групі (відповідно:  $0,14 \pm 0,02$  і  $0,34 \pm 0,06$  нмоль/л,  $p < 0,01$ ). Серед усіх пацієнок із хронічним запальним процесом статевих органів середньому контрольному значенню відповідали показники естрадіолу тільки у 24 (20 %) осіб. У 54 (45 %) обстежених рівень естрадіолу був нижче норми ( $p < 0,05$ ), у решти – 42 (35 %) – відповідав нижній межі норми. З'ясовано також достовірне зниження рівня прогестерону в плазмі крові порівняно з контрольною групою ( $19,73 \pm 3,76$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ). У 48 (40 %) пацієнок з урогенітальною інфекцією показники прогестерону нижче межі норми, а в решти – наближалися до нижньої межі. Таким чином, незважаючи на те, що середнє значення периферичних статевих гормонів укладалося в контрольні рамки (завдяки великому розмаху меж норми), все ж таки в більшості пацієнок основні отримані значення естрадіолу і прогестерону були нижче середніх контрольних величин, що в комплексі свідчить про пригнічення стероїдогенезу і недостатність функції яєчників [2, 3, 6].

Що стосується пролактину, його рівень вірогідно вищий, ніж у здорових пацієнок (відповідно:  $433,81 \pm 24,13$  і  $325,53 \pm 2,68$  мМО/мл,  $p < 0,01$ ), але знаходився в межах значень контрольної групи.

При визначенні рівня загального тестостерону на 23-й день менструального циклу з'ясовано: його середнє значення склало  $1,81 \pm 0,25$  нмоль/л, що вірогідно вище, ніж у контрольній групі –  $0,66 \pm 0,09$  ( $p < 0,01$ ). Відомо, що гіперпродукція тестостерону може бути зумовлена надмірною його продукцією мозковим шаром яєчників при пригніченні функції кіркової речовини, а також гіперфункцією кори наднирникових залоз. З метою уточнення механізму визначали рівень ДЕА-с на 23-й день менструального циклу. Середнє значення ДЕА-с у пацієнок з урогенітальною інфекцією склало  $1,68 \pm 0,14$  мкг/мл, що вдвічі перевищувало норму. Крім того, для оцінки функціональної активності кори наднирникових залоз визначали рівень кортизолу на 23-й день цик-

лу. Середній його рівень вірогідно не відрізнявся від контрольного значення ( $p > 0,05$ ).

### Висновки

1. Урогенітальні інфекції викликають порушення гормональної функції яєчників.

2. Функціональні зміни яєчників призводять до порушення менструальної, репродуктивної та статевої функції у пацієнок із хронічними запальними процесами жіночих статевих органів.

### Перспектива подальших досліджень.

Своєчасна діагностика та лікування урогенітальних інфекцій у пацієнок із хронічними запальними процесами жіночих статевих органів є перспективним напрямком у галузі акушерства і гінекології, оскільки сприяє покращанню гормональної функції яєчників, зниженню частоти акушерських та гінекологічних ускладнень.

### Література

1. Подольський В.В. Система медичних заходів по підготовці до безпечного материнства / В.В. Подольський, В.Л. Дронова // Здоров'я жінки. – 2005. – № 1 (21). – С. 11-16.
2. Резніченко Н.О. Особливості гормонального статусу в пацієнок із тривалістю захворювання кандидозною інфекцією до 5 років / Н.О. Резніченко: зб. наук. праць Асоціації акушер-гінекологів України. – К., 2006. – С. 575-577.
3. Руденко А.В. Роль інфекційних факторів у формуванні порушень репродуктивного здоров'я сім'ї / А.В. Руденко, О.В. Ромащенко // ПАГ. – 2008. – № 2. – С. 83-86.
4. Серов В.Н. Современные принципы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов / В.Н. Серов, А.П. Тихомиров, Д.М. Лубнин. – М.: Медицина, 2010. – 224 с.
5. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. – М., 2010. – 242 с.
6. Скурятина Н.Г. Урогенітальні інфекції та репродуктивне здоров'я жінок / Н.Г. Скурятина, О.П. Гнатко: зб. наук. праць Асоціації акушер-гінекологів України. – К., 2006. – С. 622-625.
7. Чайка В.К. Реабилитация репродуктивной функции женщин с хроническим эндометритом и рецепторной недостаточностью / В.К. Чайка, Т.Н. Демина // Здоров'я жінки. – 2005. – № 4 (24). – С. 148-154.

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ГОРМОНАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ЯИЧНИКОВ

*С.Е. Косилова*

**Резюме.** Изучено влияние хронических урогенитальных инфекций на функциональное состояние яичников. Установлено достоверное снижение продукции эстрогенов и прогестерона, повышение синтеза тестостерона. Нарушение продукции половых гормонов, которое развивается под действием инфекционных агентов, обуславливает нарушение менструального цикла, бесплодие, невынашивание беременности.

**Ключевые слова:** урогенитальные инфекции, гормональный дисбаланс, нарушение репродуктивной системы.

## A STUDY OF THE INFLUENCE UROGENITAL INFECTIONS ON THE HORMONAL FUNCTION OF THE OVARIES

S.Ye. Kosilova

**Abstract:** The influence of chronic urogenital infections has been studied on the functional state of the ovaries. A reliable decline of the products of estrogens and progesterone, an increase of the synthesis of testosterone, has been ascertained. A disturbance of the production of the sexual hormones, developing due to the action of infections agents, stipulates dysmenorrhea, sterility, noncarrying of pregnancy.

**Key words:** urogenital infections, hormonal dysbalance, disturbance of reproductive function.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

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

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 89-91

Надійшла до редакції 19.03.2012 року

© С.Є. Косілова, 2012

УДК 616.441-006.6-07-092

О.С. Ларін<sup>1</sup>, В.Г. Хоперія<sup>1</sup>, В.В. Васько<sup>2</sup>

## ЗНАЧЕННЯ АКТИВАЦІЇ АКТ У КАНЦЕРОГЕНЕЗІ ПУХЛИН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

<sup>1</sup>Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

<sup>2</sup> Педіатричний факультет Університету силових структур, Бетезда, США

**Резюме.** Активация Akt (протеїнкіназа B) залучена в патогенез спорадичного та спадкового раку щитоподібної залози (РЩЗ) за синдрому Коудена. У культурі клітин щитоподібної залози (ЩЗ) Akt регулює ріст і виживання клітин, а також впливає на їх рухливість. Метою роботи було оцінити роль Akt у прогресії РЩЗ. Експресію активованої Akt (фосфорильованої, pAkt), Akt 1, 2, та 3, та p27 проаналізовано в 46 випадках РЩЗ, 20 фолікулярних аденом та нормальній тканині залози. Активацию Akt виявлено в 10/10 випадках фолікулярного раку (ФР), 26/26 папілярного раку (ПР) ЩЗ, 2/10 випадках фолікулярного варіанта папілярного раку, у 4/66 зразків нормальної тканини залози та у 2/10 випадках фолікулярної аденоми. У зонах інвазії виявлена найвища імунореактивність pAkt, локалізована в

ядрі за ФР та в цитоплазмі за ПР, за винятком зон інвазії ПР, де вона локалізується і в ядрі, і в цитоплазмі. Імунореактивність Akt 1 корелює із локалізацією pAkt, а ядерна локалізація pAkt пов'язана із цитоплазматичною експресією p27. У дослідженнях *in vitro* із використанням клітинних ліній РЩЗ показало, що ядерна транслокація Akt 1 і pAkt пов'язана із цитоплазматичною експресією p27, інвазією і міграцією клітин. Під впливом PI3-кінази відбувалося гальмування міграції клітин і переходу локалізації Akt 1, pAkt і p27. Ці дані свідчать про важливу роль ядерної активації Akt 1 у прогресії РЩЗ.

**Ключові слова:** рак щитоподібної залози, активація Akt.

**Вступ.** Рак щитоподібної залози (РЩЗ) є гетерогенним розладом, характеризується мутаціями генів, що активують сигнальні шляхи, а також аномаліями пухлин-супресуючих генів та протеїнів клітинного циклу [6]. Наявність ознак екстаорганної інвазії та віддалених метастазів зумовлюють низьку ефективність радіоїодтерапії та подальшу пухлинну прогресію і смертність внаслідок РЩЗ [1]. Також доведена неефективність альтернативних методів лікування в пацієнтів із йод-нечутливим метастазуючим РЩЗ. Отже, існує необхідність кращого розуміння причин, що зумовлюють агресивний ріст клітин РЩЗ і пухлинну прогресію з метою визначення відповідних терапевтичних мішеней.

Активация Akt сигнального шляху відіграє важливу роль у розвитку пухлин ЩЗ, особливо за РЩЗ. Активацию Akt встановлено за синдрому Коудена (автосомно-домінантний синдром поліо-

рганних пухлинних уражень), який характеризується наявністю доброякісних та злоякісних пухлин ЩЗ, раку молочної залози і товстої кишки [3]. Активация Akt відбувається в більшості спорадичних раків ЩЗ. У моделях доброякісних пухлин ЩЗ Akt сприяє росту клітин у відповідь на вплив інсуліну, інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) [2, 9], і активується онкогенами ЩЗ, включаючи p21, RAS і транслокації онкогена RET (RET/PTC) [4, 5]. Мало відомо про роль Akt у прогресії як спадкових, так і спорадичних форм РЩЗ.

Доведено функціональну роль Akt у міграції клітин, а також необхідність активації Akt і його локалізації на цитоплазматичній мембрані для ефективного хемотаксису [7]. Існує три ізоформи Akt: Akt 1, Akt 2, Akt 3 [10]. У попередніх дослідженнях показана активация Akt у РЩЗ, а також доведено роль Akt у процесі інвазії за саркоми та раку молочної залози.

**Мета дослідження.** Визначити ізоформи Akt, залучені в патогенез РЩЗ, у процес інвазії, а також дослідити зв'язок між активацією Akt та мутаціями онкогенів.

**Матеріал і методи.** Матеріалом для дослідження послужили пухлини ЩЗ 66 пацієнтів (50 пацієнтів прооперовано на базі хірургічного відділу Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, 16 – в Ітонському шпиталі та в Токійському медичному університеті). За результатами патогістологічного дослідження, проведеному відповідно до критеріїв ВООЗ 2004 р., діагностовано: 10 фолікулярних аденом (ФА), 10 атипичних аденом, 10 фолікулярних РЩЗ (ФР), 26 папілярних РЩЗ (ПР) та 10 фолікулярних варіантів ПР (ФВПР). У роботі застосовували наступні методи дослідження: визначення мутацій RAS, RET, BRAF, трансфекція з онкогеном RET/PTC3, імуногістохімічне визначення pAkt, Akt1, Akt2, Akt3, а також конфокальна мікроскопія та модель інвазії клітин. Експериментальну модель міграції клітин ПР ЩЗ досліджено в камері Боуена з мембраною, вкритою матригелем. Ефективність міграції оцінювали за допомогою мембранного забарвлення за методом Diff-Quick kit. Рівень росту клітин досліджували з використанням набору для оцінки життєздатності клітин Vi-CELL™ Cell Viability Analyzer. Статистичний аналіз проведено із використанням SAS Versions 9.0 і 9.12 software.

**Результати дослідження та їх обговорення.** На 66 зразках нормальної тканини ЩЗ досліджено експресію Akt із застосуванням неізоформспецифічних антитіл до Akt. У більшості випадків (62 із 66) активацію Akt не визначено, що збігається з даними літератури.

Також активацію Akt дослідили у 20 випадках фолікулярних аденом, включаючи 10 аденом з ознаками клітинної атипії. У 6/10 пухлин із зонами атипії визначено активацію Akt, тоді як серед типових фолікулярних аденом активацію виявлено лише у 2/10 випадків. Тобто, у доброякісних пухлинах, порівняно з атипичними аденомами, активація Akt визначалася рідко.

За результатами попередніх досліджень із Western blot аналізом, виявлено високий рівень активації Akt за ФРЩЗ порівняно з нормальною тканиною залози та ПРЩЗ.

Активуючи Akt виявлено в зонах інвазії судин та інвазії капсули в усіх первинних випадках ФРЩЗ, а також у регіонарних і віддалених метастазах. На відміну від цього, у центральних ділянках пухлин, імунореактивність до фосфорильованої Akt (pAkt) була значно меншою. Точкову мутацію (A-G) у кодоні 61 гена N-RAS виявлено у 3/10 випадків ФРЩЗ.

Серед 36 випадків ПРЩЗ імуногістохімічно активацію Akt досліджували в 10 випадках фолікулярного варіанта, 21 класичних ПР і 5 низько диференційованих РЩЗ. Western blot аналіз проведено в 14 із 36 випадків. Активуючи Akt виявлено у 21 випадку класичного ПР і в усіх 5

випадках низько диференційованого раку. Водночас активацію Akt виявлено лише у 2/10 випадків фолікулярного варіанта ПРЩЗ. Найвищий рівень експресії pAkt виявлено в зонах інвазії та метастазах у лімфатичних вузлах.

Імуногістохімічне дослідження та імуноблотинг проведено на парафінових та свіжозаморожених препаратах інвазивних ПР ЩЗ. В усіх випадках імуногістохімічно виявлено активацію Akt у зонах інвазії ПР, але не в прилеглій тканині. Подібні результати отримано з використанням імуноблотингу, у 12 із 14 випадків виявлено надмірну активацію Akt.

За допомогою імуногістохімічного методу досліджували експресію RET у 10 випадках класичного ПР і низько диференційованого РЩЗ у пацієнтів, які зазнали опромінення під час Чорнобильської катастрофи (період між опроміненням та операцією на ЩЗ склав 13,2 року); у 8 із 10 випадків виявлено надмірну експресію гена RET/PTC1. В усіх восьми випадках шляхом зворотно-транскрипційної полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР) підтверджено наявність RET/PTC1. Із двох випадків фолікулярного варіанта ПР із підвищеною активністю pAkt в одному виявлено надмірну експресію мутацій RET, а в другому - N-RAS.

Із використанням імуногістохімічного дослідження та імуноблотингу встановлено рівень загальної Akt і pAkt у 14 випадках ПРЩЗ. В усіх випадках підвищений рівень активованої pAkt виявлено в зонах інвазії та регіонарних метастазах. Шляхом Вестернблотингу виявлено високий рівень експресії pAkt у 12/14 випадків. За сумарними результатами обох досліджень виявлено надмірну активацію Akt у РЩЗ, а також встановлено її зв'язок з інвазією пухлини.

За допомогою імуногістохімічного дослідження встановлено різницю в субклітинній локалізації активованої Akt за ФРЩЗ та ПРЩЗ. Ядерну локалізацію активованої pAkt виявлено в клітинах інвазійного ФРЩЗ та клітинах з ознаками атипії за фолікулярної аденоми. На відміну від цього, цитоплазматична локалізація pAkt характерна для ПРЩЗ. Для підтвердження отриманих результатів проведено конфокальну мікроскопію у трьох випадках: ПРЩЗ, ФРЩЗ і фолікулярна аденома.

За результатами конфокальної мікроскопії виявлено зв'язок між субклітинною локалізацією активованої Akt і гістологічним типом РЩЗ, а саме: цитоплазматичну локалізацію pAkt виявлено у ПРЩЗ, а ядерну – у ФРЩЗ.

Встановлено зв'язок між активацією p27 та pAkt у зонах інвазії пухлин РЩЗ. В усіх досліджуваних випадках (10 ФРЩЗ і 10 ПРЩЗ) у зонах інвазії пухлини виявлено ядерну локалізацію pAkt та цитоплазматичну p27.

Шляхом імуноблотингу показано надмірну експресію Akt 1 і Akt 2 у ФРЩЗ порівняно з нормальною тканиною залози. З метою визначення експресії Akt 1, 2 і 3 та загальної фосфорильованої Akt, у 38 випадках проведено імуногістохімічний аналіз із використанням специфічних антитіл.

У фолікулярних аденомах pAkt виявлено в клітинах з ознаками атипії, а Akt 1 і 2, та 3 не визначено. Для ПРЦЗ характерна цитоплазматична локалізація pAkt, за винятком зон інвазії, де виявлено як цитоплазматичну, так і ядерну Akt. Для ПРЦЗ характерна експресія лише Akt 1, що підтверджено кількісною ЗТ-ПІР. Отже, у досліджуваних пухлинах РЦЗ Akt 1 є основною формою активованої Akt. На відміну від ФРЦЗ, в атипових фолікулярних аденомах виявлено ядерну експресію як Akt 1, так і Akt 2.

Для оцінки міграційної здатності клітин застосовано клітинні лінії РЦЗ. На моделі інвазії клітин визначено високий рівень pAkt, Akt 1 та ядерну локалізацію pAkt.

Враховуючи центральну роль Akt в онкогенній передачі сигналів та процесі інвазії, ми висунули гіпотезу, що активація Akt буде найбільш значущою в зонах інвазії РЦЗ, що і підтверджено проведеними дослідженнями. Виявлено також відмінність її субклітинної локалізації у ПР і ФР, а також асоціацію активації ядерної Akt з інвазією клітин РЦЗ *in vitro*.

На відміну від нормальної тканини ЩЗ, надмірну активацію Akt виявлено в усіх випадках ФРЦЗ і в більшості випадків ПРЦЗ. Найбільший рівень активації Akt зафіксовано в клітинах раку в зонах інвазії в капсулу пухлини, капсулу залози, а також у метастазах у лімфатичних вузлах. У випадках фолікулярної аденоми ядерну активацію Akt виявлено в клітинах із цитологічними ознаками атипії. Майже у всіх випадках РЦЗ рівень активації Akt у клітинах раку значно вищий, ніж у попередній тканині залози, а за ПРЦЗ – асоціювався з транслокацією онкогена RET.

Вищенаведене дозволяє дійти висновку, що постійну активацію Akt 1 пов'язано з прогресією РЦЗ. Ці результати доводять виключну перспективність розробок специфічних терапевтичних препаратів, здатних блокувати активацію Akt у тироцитах.

Так, нещодавно описано нові білки (hsp90 і p50cdc37), що впливають на клітинний ріст. Показано, що вони відіграють ключову роль у рості пухлинних клітин і/або регуляції активності Akt. Під дією препарату Гелданаміцину (інгібітору HSP90) у клітинних лініях РЦЗ виявлено пригнічення проліферації клітин, регуляторних онкопротеїнів, а також затримку EGF-індукованої інвазії [8].

Також показано, що пригнічення дії hsp90 за допомогою 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-ААГ) призводить до зменшення вмісту RET/PTC1 білків. Більше того, 17-ААГ сприяє підвищенню акумуляції йоду в клітинах ЩЗ шляхом непрямого залучення протеїнкінази-А незалежного механізму. 17-ААГ може використовуватися як хімотерапевтичний засіб не лише з метою пригнічення клітинної проліферації, а й для підвищення ефективності радіоїодтерапії в пацієнтів із РЦЗ [8].

## Висновки

1. Протеїнкіназа В бере участь у процесах інвазії та метастазування раку щитоподібної залози. Найбільший рівень активації протеїнкінази В виявлено в зонах інвазії раку та метастазах у лімфатичних вузлах.

2. Рівень активації протеїнкінази В у клітинах раку щитоподібної залози асоціюється із транслокацією онкогена RET.

3. Активована протеїнкіназа В є перспективною мішенню для хімотерапії тиреоїдних карцином.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у пошуку критеріїв для розробки диференційованого підходу у морфологічній діагностиці пухлин щитоподібної залози на основі визначення прогностичних чинників.

## Література

1. Clinicopathological analysis of papillary thyroid cancer with PIK3CA alterations in a Middle Eastern population / J. Abubaker, Z. Jehan, P. Bavi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 611-618.
2. Binding of ras to phosphoinositide 3-kinase p110alpha is required for ras-driven tumorigenesis in mice / S. Gupta, A.R. Ramjaun, P. Haiko [et al.] // *Cell.* – 2007. – Vol. 129. – P. 957-968.
3. Hou P. Association of PTEN gene methylation with genetic alterations in the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway in thyroid tumors / P. Hou, M. Ji, M. Xing // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113. – P. 2440-2447.
4. Lengyel E. Tyrosine kinase mutations in human cancer / E. Lengyel, K. Sawada, R. Salgia // *Curr. Mol. Med.* – 2007. – Vol. 7. – P. 77-84.
5. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer / P. Liu, H. Cheng, T.M. Roberts [et al.] // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2009. – Vol. 8. – P. 627-644.
6. Riesco-Eizaguirre G. Molecular biology of thyroid cancer initiation / G. Riesco-Eizaguirre, P. Santisteban // *Clin. Transl. Oncol.* – 2007. – Vol. 9. – P. 686-693.
7. Saji M. The PI3K-Akt-mTOR pathway in initiation and progression of thyroid tumors / M. Saji, M.D. Ringel // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 321. – P. 20-28.
8. Stravopodis D.J. Drug-mediated targeted disruption of multiple protein activities through functional inhibition of the Hsp90 chaperone complex / D.J. Stravopodis, L.H. Margaritis, G.E. Voutsinas // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 14. – P. 3122-3138.
9. High prevalence and mutual exclusivity of genetic alterations in the phosphatidylinositol-3-kinase/akt pathway in thyroid tumors / Y. Wang, P. Hou, H. Yu [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 2387-2390.
10. Xing M. Genetic-targeted therapy of thyroid cancer: a real promise / M. Xing // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19. – P. 805-809.

## ЗНАЧЕНИЕ АКТИВАЦИИ АКТ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*А.С. Ларин, В.Г. Хоперия, В.В. Васько*

**Резюме.** Активация Akt вовлечена в патогенез sporadic и наследственных раков щитовидной железы (РЩЖ) при синдроме Коудена. В культуре клеток щитовидной железы (ЩЖ) Akt регулирует рост и выживание клеток, а также влияет на их подвижность. Целью работы было оценить роль Akt в прогрессии РЩЖ. Экспрессия активированной Akt (pAkt), Akt 1, 2 и 3, и p27 проанализирована в 46 случаях РЩЖ, 20 фолликулярных аденом и нормальной ткани железы. Активация Akt обнаружена в 10/10 фолликулярных (ФР), 26/26 папиллярных РЩЖ (ПР), и 2/10 случаях фолликулярного варианта ПР, в 4/66 случаях нормальной ткани железы и в 2/10 фолликулярных аденом. В зонах инвазии опухоли определена выраженная иммунореактивность pAkt, локализованная в ядре при ФР и в цитоплазме при ПР, за исключением зон инвазии ПР, где она локализуется и в ядре, и в цитоплазме. Иммунореактивность Akt 1 коррелирует с локализацией pAkt, а ядерная локализация pAkt связана с цитоплазматической экспрессией p27. Исследования *in vitro* с использованием клеточных линий РЩЖ показали, что ядерная транслокация Akt 1 и pAkt связана с цитоплазматической экспрессией p27, инвазией и миграцией клеток. Воздействие P13-киназы тормозило миграцию клеток и переход локализации Akt 1, pAkt и p27. Эти данные свидетельствуют о важной роли ядерной активации Akt 1 в прогрессии РЩЖ.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, активация Akt.

## THE VALUE OF AN AKT ACTIVATION IN CARCINOGENESIS OF THYROID TUMORS

*O.S. Larin<sup>1</sup>, V.H. Kopperia<sup>1</sup>, V.V. Vas'ko<sup>2</sup>*

**Abstract.** An activation of Akt (protein kinase B) is involved in the pathogenesis of sporadic and inherited cancer of the thyroid gland (CTG) in Cowden's syndrome. Akt regulates the growth and survival of cells in a cell culture of the thyroid gland, and also influences on their motility. The object of the research was to evaluate the role of Akt in the progression of CTG. The expression of activated Akt (phosphorylated, pAkt), Akt 1, 2, and 3, and p27 has been analyzed in 46 cases of CTG, 20 follicular adenomas and the normal glandular tissue. An activation of Akt has been detected in 10/10 cases of follicular carcinoma (FC), 26/26 of papillary carcinoma (PC) of the TG, 2/10 cases of a follicular variant of papillary carcinoma, in 4/66 specimens of the normal tissue of the gland in 2/10 cases of follicular adenoma. The highest immunoreactivity of pAkt has been revealed in the zones of invasion, being localized in the nucleus in FC and in the cytoplasm in case of PC with the exception of the zones of the PC invasion, where it is localized both in the nucleus and cytoplasm. The immunoreactivity of Akt 1 correlates with the pAkt localization, whereas the nuclear localization of Akt is associated with the cytoplasmic expression of p27. *In vitro* studies, using CTG cellular lines, have shown that the nuclear translocation of Akt and pAkt is associated with cytoplasmic p27, cellular invasion and migration. There occurred an inhibition of the migration of cells and a transition of the localization of Akt 1, pAkt, and p27 under the influence of P13-kinase. These data are indicative of an important role of the nuclear activation of Akt 1 in the progression of CTG.

**Key words:** thyroid carcinoma, Akt activation.

Ukrainian Scientific-Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs  
and Tissues of Ukraine's MHP (Kyiv)

Department of Pediatrics, University of Uniformed Services, Bethesda, USA

Рецензент – проф. Р.В. Сенютович

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 91-94

Надійшла до редакції 30.03.2012 року

УДК 616-008.9-053.2-07:612.014.4

*М.В. Лучак, О.З. Гнатейко, Н.С. Лук'яненко, І.Б. Ковалів***ОЦІНКА СТАНУ АНТИПРОТЕАЗНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ,  
ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ У РЕГІОНАХ ІЗ ХІМІЧНИМ ТА  
РАДІАЦІЙНИМ ХАРАКТЕРОМ ЗАБРУДНЕННЯ**

Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

**Резюме.** Для оцінки стану антипротеазної системи проведено дослідження активності неспецифічного інгібітора протеїназ –  $\alpha 1$ -антитрипсину в сироватці крові дітей, які проживають в екологічно несприятливих регіонах, забруднених різними за характером ксенобіотиками. Виявлена гіпо- $\alpha 1$ -антитрипсинемія в сироватці крові більшості обстежених дітей, що проживають на радіаційно забрудненій території та в регіоні з

хімічним характером забруднення. Виділено групи ризику розвитку екологічно детермінованої патології в дітей, які підлягають обов'язковому проведенню медикаментозної корекції та профілактичних заходів.

**Ключові слова:**  $\alpha 1$ -антитрипсин, антипротеазна система, екологічно детермінована патологія, екологічно несприятливий регіон.

**Вступ.** Довготривалий вплив на організм дітей забрудненого довкілля знижує резистентність дитячого організму, що неминуче проявляється збільшенням захворюваності, сприяє виникненню значних змін у системах організму. Комплексні синдроми, що виникають у таких умовах, належать до синдромів екологічної дезадаптації. Вони розвиваються при комбінованому впливі декількох ксенобіотиків, коли концентрація кожного з них недостатня для того, щоб викликати специфічні симптоми [2].

Екологічно детермінована патологія в дітей привертає пильну увагу педіатрів у зв'язку з її високою розповсюдженістю, складністю діагностики, відсутністю достатньої інформації про методи лікування та профілактики, а також складністю в прогнозуванні того чи іншого захворювання. Тому оцінка стану здоров'я дітей та його прогноз і надалі залишаються одними з найбільш актуальних питань і потребують системного підходу.

За даними літератури,  $\alpha 1$ -антитрипсин ( $\alpha 1$ -АТ) – основна антипротеаза організму, яка нейтралізує надлишок протеаз, що продукуються клітинами макроорганізму. Цей глікопротеїд синтезується в печінці в ендоплазматичній сітці. Він міститься в  $\alpha 1$ -фракції білків сироватки крові і становить 80,0-90,0 % всіх  $\alpha 1$ -глобулінів. Основна функція цього фермента – пригнічення дії трипсину, хімотрипсину, калікреїну, катепсинів та інших тканинних протеаз, які виділяються при реакціях неспецифічного захисту організму. Відповідно недостатність  $\alpha 1$ -АТ призводить до накопичення протеолітичних ензимів, що веде до пошкодження тканини органів [8]. Крім того, цей фермент є основним інгібітором еластаз, які виділяються альвеолярними макрофагами і поліморфноядерними лейкоцитами, забезпечуючи 90,0 % антиеластазної активності. Тому можна вважати, що стійкість паренхіми легень до ушкоджуючої дії екзогенних чинників зумовлена і активністю  $\alpha 1$ -АТ [8].

Отже, дефект у цій ланці метаболізму здатний істотно знизити резистентність дитячого організму до впливу несприятливих чинників на-

вколишнього середовища, а також створити передумови до формування, прискореного розвитку та посилення тяжкості перебігу захворювань.

Найбільш вивченим є вплив важких металів на організм людини [2, 5]. Так, проведені наукові дослідження показали, що короткочасна дія низьких концентрацій солей свинцю та стронцію призводить до активації як внутрішньоклітинних, так і позаклітинних метаболічних процесів у респіраторному відділі легень, що може лежати в основі неспецифічного механізму дії даних чинників. Порушення біохімічного гомеостазу тканини в свою чергу веде до інтенсифікації вільнорадикальних та протеолітичних процесів, які нейтралізують  $\alpha 1$ -АТ, це призводить до хронічних обструктивних процесів у тканині легень [5]. Результатом дії важких металів на організм людини є вихід запального процесу за межі саморегуляції та порушення загальних адаптаційних механізмів організму, що проявляються зниженням загального антиокиснювального потенціалу, ендогенною інтоксикацією, розвитком енергодефіциту. У таких умовах відбувається зрив у функціонуванні антипротеазної системи як однієї з адаптаційних систем, що є передумовою формування і хронізації захворювань [5, 7].

Отже, вплив ксенобіотиків на організм призводить до порушення в системі антипротеазного захисту, основним показником якої є активність  $\alpha 1$ -АТ. У зв'язку з цим визначення концентрації  $\alpha 1$ -АТ має важливе значення для ранньої діагностики екологічно детермінованої патології.

Для вивчення екологічно детермінованих захворювань у дітей обрано Рогатинський район. На території даного району розташовані такі забруднювачі атмосферного повітря області, як Рогатинська компресорна станція, частка викидів забруднюючих речовин якої становить 2543,7 тис. т на рік, та птахофабрика «Авангард». Рогатинський район відносять до екологічно небезпечних територій ще й тому, що на цю територію відбувається розсіювання викидів шкідливих речовин від Бурштинської ТЕС [4]. Другим екологічно несприятливим регіоном (ЕНР) обрано

Снятинський район Івано-Франківської області, який відноситься до зони радіаційного забруднення після Чорнобильської катастрофи (щільність забруднення території радіонуклідами складає за цезієм – 4,60 Кі/км<sup>2</sup> та за стронцієм – 0,31 Кі/км<sup>2</sup>) [6].

Отже, наведені вище райони відносяться до ЕНР, де є хімічне (Рогатинський район) та радіоактивне (Снятинський район) забруднення. Тому вони були обрані для вивчення екологічно детермінованої патології у дітей.

**Мета дослідження.** Визначити рівень альфа-1-антитрипсину в сироватці крові дітей, що проживають у районах із хімічним та радіаційним забрудненням для ранньої діагностики екологічно детермінованої патології.

**Матеріал і методи.** Дослідження рівня неспецифічного інгібітора протеїназ  $\alpha_1$  – АТ проведено у 49 дітей із екологічно несприятливих районів, які склали дві групи дітей: I група – 27 дітей із Рогатинського району, зокрема з с. Черче, де виявлено хімічне забруднення, та II група – 22 дитини із Снятинського району, який офіційно відноситься до зони радіаційного забруднення після Чорнобильської катастрофи і діти піддаються іонізуючому радіаційному забрудненню цезієм та стронцієм [6]. Дані порівнювались із активністю цього ферменту в 51 дитини, які проживають в умовно екологічно чистому районі (ЕЧР) Івано-Франківської області – м. Городенка, які склали групу загальнопопуляційного контролю (ЗПК) для Івано-Франківського регіону – III група.

Згідно з вимогами з біоетики “Про проведення лабораторних досліджень біологічного матеріалу” від батьків кожної дитини отримана письмова згода на дослідження біологічного матеріалу. Дослідження вмісту  $\alpha_1$ -АТ проводилось експресметодом визначення антитрипсину та антихімотрипсину в крові [3].

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за загальноприйнятою методикою [1] із застосуванням програм “Statistica”, розраховували середні арифметичні величини, відносні величини й похибки середніх арифметичних та відносних величин. Оцінку достовірності різниці середніх та відносних величин проводили за критерієм Стьюдента з урахуванням числа спостережень.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Вивчивши активність досліджуваного показника в сироватці крові обстежених груп дітей, виявлено достовірну гіпо- $\alpha_1$ -антитрипсинемію в більшості дітей II групи (66,0 % обстежених). Середня активність даного ферменту в дітей, які піддаються іонізуючому радіаційному забрудненню після Чорнобильської катастрофи, становила 1,61±0,13 г/л і була достовірно нижчою порівняно з показниками дітей із ЕЧР (1,76±0,09 г/л). У пацієнтів I групи, які проживають на території з хімічним забрудненням, активність ферменту знижена в 52,0 % дітей, хоча за середніми даними рівень  $\alpha_1$  – АТ у сироватці крові цих дітей достовірно не відрізнявся від даних дітей ЗПК і становив 1,69±0,18 г/л.

Не виявило статистично вірогідної відмінності даного показника залежно від виду забруднення, тобто гіпо- $\alpha_1$ -антитрипсинемія може слугувати універсальним маркером реакції організму на екологічне неблагополуччя.

Оскільки досліджуваний показник вивчався в дітей різного віку, вважалось за доцільне проаналізувати активність  $\alpha_1$  – АТ у сироватці крові обстежених дітей залежно від віку. Виявлено, що активність  $\alpha_1$  – АТ сироватки крові в дітей із умовно ЕЧР не залежить від віку, тоді як у сироватці крові в дітей з ЕНР відмічено значні коливання досліджуваного показника.

Так, у дітей 7-12 років, які проживають у зоні радіаційного забруднення, виявлено достовірну гіпо- $\alpha_1$ -антитрипсинемію (1,21±0,13 г/л) порівняно з дітьми із ЗПК (1,78±0,09 г/л), тоді як рівень досліджуваного показника у групі дітей віком 13-16 років становив 1,68±0,14 г/л та практично не відрізнявся від рівня показника в дітей 13-16 років із ЗПК (1,69±0,11 г/л). Отже, серед дитячого населення, яке проживає на території з іонізуючим радіаційним навантаженням цезієм та стронцієм, групою ризику розвитку екологічно детермінованої патології можна вважати дітей 7-12 років.

Встановлено, що в сироватці крові дітей віком 13-16 років, які проживають на території з хімічним забрудненням, активність  $\alpha_1$  – АТ є значно нижчою (1,56±0,13 г/л), порівняно з рівнем досліджуваного показника у дітей віком 7-12 років I групи спостереження (1,76±0,15 г/л) та з середньою активністю  $\alpha_1$  – АТ у дітей зі ЗПК (1,69±0,11 г/л). Отже, тривалий вплив (13-16 років) на дитячий організм комбінації хімічних ксенобіотиків призводить до порушення в системі антипротеазного захисту.

Результати дослідження вказують на те, що більшість дітей, які проживають у ЕНР, мають гіпо- $\alpha_1$ -антитрипсинемію порівняно з дітьми з ЕЧР. Проте найбільш чутливими до радіаційного забруднення є діти віком 7-12 років, до хімічного забруднення – діти 13-16 років.

Таким чином, проведене дослідження показало, що одним із ранніх маркерів схильності до формування екопатології в дітей, які проживають у регіонах із радіаційним та хімічним забрудненням, можна вважати гіпо- $\alpha_1$ -антитрипсинемію.

#### Висновки

1. Виявлена достовірна гіпо- $\alpha_1$ -антитрипсинемія в сироватці крові більшості обстежених дітей, що проживають на радіаційно забрудненій території та в регіоні, де наявне хімічне забруднення.

2. Серед дитячого населення, яке проживає на території з радіаційним навантаженням та піддається іонізуючому радіаційному забрудненню цезієм та стронцієм, групою ризику розвитку екологічно детермінованої патології можна вважати дітей 7-12 років.

3. У дітей, які з народження проживають на території з хімічним забрудненням, порушення в системі антипротеазного захисту, основним пока-



зником якої є активність  $\alpha$ 1-антитрипсину, відбувається у віці 13-16 років.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення ранніх маркерів екологічно детермінованої патології дозволить провести ранню діагностику та вчасне лікування патологічних станів, а визначення генетичних маркерів схильності дозволить встановити спадково зумовлену схильність кожної конкретної дитини до легшого або тяжчого перебігу захворювання та виділити групи ризику дітей, які підлягають обов'язковому проведенню медикаментозної корекції та профілактичних заходів.

#### Література

1. Боровиков В. Statistica: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков – СПб.: Питер, 2001. – 656 с.
2. Гнатейко О.З. Екогенетичні аспекти патології людини, спричиненої впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища / О.З. Гнатейко, Н.С. Лук'яненко // Здоровье ребенка. – 2007. – № 6. – С. 82-87.
3. Гудь М.В. Экспрес-метод визначення антитрипсину та антихімотрипсину в крові / М.В. Гудь // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 27-29.
4. Екологічний паспорт Івано-Франківської області // Міністерство охорони навколишнього природного середовища України. Державне управління охорони навколишнього природного середовища в Івано-Франківській області. – 2007. – 70с.
5. Лихолат О.А. Наукове обґрунтування біохімічних основ формування бронхолегеневих захворювань у населення за умов забруднення довкілля важкими металами та іонізуючим випромінюванням у низьких дозах: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра біол. наук: спец. 14.02.01 / О.А. Лихолат; Ін-т гігієни та мед. екології ім. О.М. Марзеєва АМН України. – К., 2005. – 36 с.
6. Стан довкілля в регіонах / Міністерство екології та природних ресурсів України. Інформаційно-аналітичний центр Державної системи моніторингу довкілля. – 2010. Режим доступу: <http://www.ecobank.org.ua>.
7. Air pollution and health: a European and North American approach (APHENA) / K. Katsouyanni, J.M. Samet, H.R. Anderson [et al.] // Res. Rep. Health Eff. Inst. – 2009. – Vol. 142. – P. 5-90.
8. Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease / M. Eisner, N. Anthonisen, D. Coultas [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182. – P. 693-718.

### ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ АНТИПРОТЕАЗНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, КОТОРЫЕ ПРОЖИВАЮТ В РЕГИОНАХ С ХИМИЧЕСКИМ И РАДИАЦИОННЫМ ХАРАКТЕРОМ ЗАГРЯЗНЕНИЯ

*О.З. Гнатейко, М.В. Лучак, Н.С. Лукьяненко, И.Б. Ковалив*

**Резюме.** Для оценки состояния антипротеазной системы было проведено исследования активности неспецифического ингибитора протеиназ  $\alpha$ 1-антитрипсина в сыворотке крови детей, которые проживают в экологически неблагоприятных регионах, загрязненных различными по характеру ксенобиотиками. Обнаружено гипо- $\alpha$ 1-антитрипсинемию в сыворотке крови большинства обследованных детей, которые проживают на радиационно загрязненной территории, и в более чем половине детей, которые проживают в регионе с химическим характером загрязнения. Выделены группы риска развития экологически детерминированной патологии у детей, которым необходимо провести обязательную медикаментозную коррекцию, а также профилактические методы.

**Ключевые слова:**  $\alpha$ 1-антитрипсин, антипротеазная система, экологически детерминированная патология, экологически неблагоприятный регион.

### EVALUATION OF THE STATE OF THE PROTEASE INHIBITOR SYSTEM IN CHILDREN WHO LIVE IN REGIONS WITH CHEMICAL AND RADIOACTIVE ENVIRONMENTAL POLLUTION

*M.B. Luchak, O.Z. Hnateiko, N.S. Lukyanenko, I.B. Kovaliv*

**Abstract.** A research of the activity of the nonspecific inhibitor of proteinases – alpha-antitrypsin in the blood serum of children, living in ecologically unfavorable regions polluted with different types of xenobiotics has been carried out in order to evaluate the state of the antiprotease system. Hypo- $\alpha$ 1-antitrypsinemia in the blood serum has been detected in the majority of children under study, living on a radiocontaminated territory and in a region with a chemical type of contamination. The authors have discriminated risk group of the development of ecologically determined pathology in children who are subject to an obligatory medicamentous correction and preventive measures.

**Key words:**  $\alpha$ 1-antitrypsin, antiprotease system, ecologically determined pathology, ecologically unfavorable region.

SI. "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (L'viv)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 95-97

Надійшла до редакції 02.03.2012 року

УДК 618.15-009.611-085.281

*І.Р. Ніцович, О.А. Андрієць, А.В. Семеняк, С.Г. Приймак, А.М. Бербець***КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ТЕРАПІЇ БАКТЕРІАЛЬНОГО  
ВАГІНОЗУ У ВАГІТНИХ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Терапія бактеріального вагінозу (БВ) під час вагітності залишається складною проблемою через несприятливий вплив етіотропних препаратів на плід. Лікування БВ у ранні терміни вагітності є найбільш ефективною профілактикою ускладнень у період вагітності, пологів та післяпологового періоду. Тому пошук

ефективних і безпечних для ембріона препаратів щодо лікування БВ у ранні терміни вагітності залишається актуальним завданням сучасного акушерства.

**Ключові слова:** бактеріальний вагіноз, вагітність, плід, флуомізін.

**Вступ.** Проблема запальних захворювань статевих органів у жінок залишається однією з найважливіших в акушерстві та гінекології. Питомо вага генітальних інфекцій у структурі материнської і перинатальної захворюваності становить близько 60 % [2-5]. Інфекція впливає негативно на перебіг вагітності, ріст та розвиток плода. Внутрішньоутробне інфікування плода займає провідне місце серед причин раннього невиношування вагітності, перинатальної захворюваності та смертності. Вплив інфекції на плід залежить від терміну гестації. У зв'язку з відсутністю сформованого плацентарного бар'єра в першому триместрі вагітності є небезпечним вплив будь-яких видів гематогенної та висхідної інфекції. У цей час найбільш частим ускладненням вагітності є мимовільний викидень, внутрішньоутробна інфекція, патологія розвитку плода [1, 2, 4-6].

Найбільш розповсюдженим порушенням вагінальної мікрофлори є БВ, частота якого у вагітних коливається в межах 10-20 %. Він характеризується різким зниженням питомої частки нормальної мікрофлори і заміною її змішаною флорою, яка складається з анаеробних умовно-патогенних бактерій (*Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp. та ін.) [8].

БВ є негативним фоном для розвитку плідного яйця у будь-якому терміні вагітності. Будучи проявом дисбіозу внутрішніх жіночих статевих органів, БВ впливає на стан імунного захисту піхвового біотопу, на наявність внутрішньоутробних захворювань плода, плаценти і післяродових захворювань матері.

Відомо, що при бактеріальному вагінозі у 3-4 рази збільшується ризик розвитку вагініту й ендоцервіциту у вагітних. Бактеріальний вагіноз у кілька разів збільшує ризик розвитку такої акушерської патології, як передчасні пологи (у 2-3 рази), передчасне вилиття навколоплідних вод (у 4-5 разів), хоріонамніоніт (у 2-6 разів), мимовільне переривання вагітності (у 3-4 рази), запалення післяопераційних ран (у 5-9 разів) [1]. У післяродовому періоді деякі представники анаеробної автофлори можуть виступати як збудники метроендометриту, перитоніту, сепсису [7]. Нарешті, мікроорганізми шийки матки і піхви є джерелом мікрофлори новонародженого, якої він набуває

при проходженні через статеві шляхи. Частота виявлення БВ серед населення коливається в різних країнах від 15 до 80 % [9].

Діагностика БВ базується на даних клінічного і спеціальних лабораторних методів дослідження. Лабораторна діагностика БВ базується на визначенні рівня рН вагінальних виділень та проведенні амінітесту з 10 % розчином КОН. Відсутність або зменшення кількості молочнокислих бактерій (лактобацил, біфідобактерій) у піхві призводить до змін показників рН у бік лужного середовища, що, у свою чергу, сприяє зростанню кількості грамнегативних анаеробних мікроорганізмів [5, 8].

Безумовно, вчасне виявлення БВ і проведення санації піхви може запобігти ускладненню перебігу вагітності. При цьому залишається актуальним питання вибору препарату, особливо в I триместрі вагітності. Провідну роль при лікуванні БВ відіграє антибіотикотерапія, яка може проводитися місцево або системно. Але під час вагітності перевага надається місцевому застосуванню антибіотиків для лікування вагінозу. Лікувальні препарати, які використовуються в практиці, повинні мати низьку токсичність, високу біодоступність, низьку алергічність, володіти достатнім антибактеріальним спектром дії, мінімальною кількістю побічних ефектів, відсутністю тератогенної та ембріотоксичної дії на плід. Метою лікування БВ є відновлення нормального мікробіоценозу піхви, терапія повинна мати комплексний етіотропний і патогенетично зумовлений характер, а препарати, які використовуються, повинні надавати ефективну різнонаправлену дію. Більшість схем лікування БВ містить метронідазол, відсутність фетотоксичного ефекту якого не доведена в ранніх термінах вагітності. Менш ефективними зарекомендували себе галогеновані похідні. Їх застосування може супроводжуватися відчуттям сухості, печіння в піхві [1, 7, 8].

Вирішити цю проблему дозволив синтез речовин, який поєднує хлор із сполукою четвертинного амонію – деквалінія хлоридом, який посилює антимікробний ефект і збільшує силу повертального натягу діючої речовини в піхві. Він з'явився на фармацевтичному ринку нещодавно і представлений вагінальними таблетками Флуомі-

зин (FLUOMIZIN), що містить 10 мг деквалінію хлориду.

**Мета дослідження.** Вивчити терапевтичну ефективність препарату Флуомізин при БВ у жінок у I триместрі вагітності.

**Матеріал і методи.** Критеріями включення в обстеження слугували: вік 18-40 років, термін вагітності до 12 тижнів, наявність БВ. Всього обстежено 56 вагітних. Діагноз БВ визначався на підставі даних анамнезу, клінічного огляду і лабораторного дослідження мазків вагінальних виділень (відсутність лактобацил або їх кількість  $>10^5$  КУО/мл, виявлення «ключових клітин», позитивного аминотесту – поява рибного запаху при змішуванні в рівних кількостях виділень із піхви та 10 % розчину КОН, рН $>4,5$ ). Всім обстеженим вагітним проводили культуральне бактеріологічне дослідження до та після проведеного лікування.

У всіх означених пацієнток відсутні прояви екстрагенітальної патології. Їх розподілили на дві клінічні групи:

- I (основну) групу склали 28 вагітних, які для лікування БВ отримували препарат Флуомізин по 1 таблетці внутрішньопіхвово протягом шести діб. Після цього проводили відновлення біоценозу піхви еубіотиками протягом семи діб;

- II (контрольну) групу склали 28 вагітних, яким призначали по одній вагінальній свічці Гексикону (Hexicon) інтравагінально протягом семи діб. Діючою речовиною гексикону є хлоргексидину біглюконат – антисептик, активний проти грам-негативних, грампозитивних бактерій та найпростіших.

Повторне мікробіологічне дослідження проводилося через сім діб після лікування.

Критеріями вилікованості були клінічні (відсутність скарг, звичайна кількість піхвових виділень) та мікробіологічні дані – (помірна кількість мікроорганізмів –  $10^2$ - $10^3$  КУО/мл, мікробних клітин, відсутність «ключових» епітеліальних клітин та поодиноких лейкоцитів у полі зору). У подальшому вивчали перебіг вагітності, стан внутрішньоутробного плода і перинатальну патологію.

#### Результати досліджень та їх обговорення.

При опитуванні вагітних найчастіше відмічалися скарги на рясні виділення з неприємним запахом, а також свербіж і подразнення в ділянці геніталей. Рясні виділення спостерігалися у 100 % обстежених, свербіж – у 95 %, печіння в ділянці геніталей – у 87 %, дизуричні явища – у 30 % (табл. 1).

У результаті проведених бактеріологічних досліджень встановлено, що основною флорою у вагітних з БВ були *Gardnerella vaginalis* та інші різні співвідношення мікроорганізмів (стрепто- та стафілококи, ентеробактерії, кишкова паличка, клебсієла, протей). Під впливом лікування нормалізація біоценозу піхви з ростом лактобацилярного біотопу відмічалась у 100 % вагітних з I групи і лише у 72 % – з II групи.

Із 28 вагітних II групи у 3 (10,7 %) на 2-й день лікування була непереносимість препарату, що проявлялося свербіжем і печінням у піхві, гіперемією слизової (прояв алергічної реакції).

Таблиця 1

#### Основні скарги вагітних до та після лікування

Скарги	До лікування (%)	Після лікування (%)
Білі	100	9 $\pm$ 5,41**
Свербіж геніталей	95	-
Печіння в ділянці геніталей	87	-
Дизуричні явища	30 $\pm$ 8,66	5 $\pm$ 4,12*
Відсутність скарг	-	88

Примітка. \*  $p<0,05$  достовірна різниця при порівнянні груп; \*\*  $p<0,001$  достовірна різниця при порівнянні груп

Таблиця 2

#### Видовий склад мікрофлори піхви в обстежених вагітних

Мікроорганізми	До лікування		Через 6 діб	
	%	КУО/мл	%	КУО/мл
<i>Gardnerella vaginalis</i>	98,5 $\pm$ 5,28	$10^9$	2,4 $\pm$ 2,89**	$10^3$
<i>Candida</i>	3,6 $\pm$ 3,52	$10^7$	3,2 $\pm$ 3,33	$10^6$
<i>Esherichia coli</i>	20,8 $\pm$ 7,67	$10^6$	6,0 $\pm$ 4,49*	$10^3$
<i>Klebsiella</i>	15,5 $\pm$ 6,84	$10^5$	12,7 $\pm$ 6,29	$10^5$
<i>Proteus mirabilis</i>	33,5 $\pm$ 8,92	$10^7$	10,3 $\pm$ 5,74*	$10^3$
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	38,9 $\pm$ 9,21	$10^6$	2,4 $\pm$ 2,89**	$10^4$
<i>Clostridium spp.</i>	43,2 $\pm$ 9,36	$10^7$	7,0 $\pm$ 4,8**	$10^3$
<i>Eubacterium spp.</i>	17,6 $\pm$ 7,20	$10^6$	5,3 $\pm$ 4,23	$10^3$
<i>Streptococcus anaerobic</i>	21,4 $\pm$ 7,75	$10^8$	7,4 $\pm$ 4,95*	$10^5$

Примітка. \*  $p<0,05$  достовірна різниця при порівнянні груп; \*\*  $p<0,001$  достовірна різниця при порівнянні груп

Дані симптоми зникли після відміни препарату, а жінки були виключені зі спостереження.

Після проведення інтравагінального курсу Флуомізином протягом семи діб проводилося відновлення біоценозу піхви застосуванням тампонів з еубіотиками. Значно зменшився об'єм вагінальних виділень, зник специфічний запах, лише в 5 % жінок залишилися скарги на дизуричні явища. Жодна з пацієнок після проведеного курсу лікування не виказувала скарг на свербіж та печіння в ділянці геніталей. У всіх спостереженнях були відсутні не лише клінічні ознаки БВ, але й отриманий негативний тест із КОН, що дозволяє однозначно говорити про клінічне одужання.

До проведення лікування в мазках усіх обстежених жінок виявлено велику кількість грампозитивних та грамнегативних бактерій. У цих пацієнок також виявлені «ключові клітини», наявність яких вважається обов'язковою для встановлення діагнозу «анаеробний вагіноз». Гриби роду *Candida* відмічалися у 2(3,6 %) пацієнок. На користь наявності патологічного стану в обстежених вагітних свідчила велика кількість лейкоцитів у мазках із піхви.

Після лікування Флуомізином кількість мікрофлори, що виявлялася в мазках, різко знизилася, а в деяких випадках аж до її повного зникнення (табл. 2). Так, характерною ознакою була зміна мікрофлори зі зменшенням кількості стафілококів і деяких грамнегативних паличок та коків, що вказує на нормалізацію мікрофлори слизової оболонки піхви в обстежених жінок.

Отримані в ході дослідження дані свідчать про високу протимікробну активність препарату Флуомізин по відношенню до мікроорганізмів, які викликають БВ у жінок. Результатом нормалізації мікробіологічного пейзажу було різке зменшення кількості лейкоцитів, що виявлялися в мазках із піхви в обстежених вагітних: загальне число лейкоцитів у полі зору знизилося, у середньому, у 20 разів, при цьому у 12 жінок (42,9 %) після лікування вони взагалі не виявлені.

Ефективна санація піхви при БВ Флуомізином у I триместрі вагітності забезпечує сприятливий перебіг вагітності і перинатальні наслідки.

### Висновки

1. Застосування Флуомізину при лікуванні пацієнок із проявами бактеріального вагінозу (по одній таблетці інтравагінально впродовж шести днів) призводить до повного клінічного нівелювання ознак захворювання у вагітних у I триместрі.

2. Призначення препарату Флуомізин вагітним з проявами бактеріального вагінозу забезпечує ефективну профілактику інфекційних ускладнень як у матері, так і в новонародженої дитини.

3. Флуомізин не викликає побічних реакцій під час терапії вагітних, хворих на бактеріальний вагіноз.

4. Отримані результати дослідження засвідчили високу ефективність Флуомізину, який може бути рекомендований як препарат вибору при лікуванні бактеріального вагінозу у вагітних.

**Перспективи подальших досліджень.** Порівняльне вивчення ефективності інших препаратів місцевої дії в терапії неспецифічних запальних захворювань піхви.

### Література

1. Абрамченко В.В. Антибиотики в акушерстве и гинекологии / В.В. Абрамченко, М.А. Башмакова, В.В. Корхов. – СПб.: Спецлит, 2000. – 220с.
2. Кира Е.Ф. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщины (обзор литературы) / Е.Ф.Кира, С.З. Муслимова // Пробл. репродукции. – 2008. – № 5. – С. 8-14.
3. Мальцева Л.И. Применение гексикона при бактериальном вагинозе у женщин / Л.И. Мальцева, Ф.Ф. Миннуллина // Гинекология. – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 92-94.
4. Наджарян И.Г. Факторы риска акушерско-гинекологической патологии при беременности и в родах, приводящие к перинатальным потерям / И.Г. Наджарян, Д.Ф. Костючек // Ж. акуш. и жен. болезней. – 2004. – № 1. – С. 49-54.
5. Савичева А.М. Диагностика пренатальных инфекций / А.М. Савичева, М.А. Башмакова // Клини.-лаб. консилиум. – 2003. – № 1. – С. 26-30.
6. Сидорова И.С. Результаты сравнительного исследования эффективности применения препаратов местного действия в терапии неспецифических воспалительных заболеваний влагалища / И.С. Сидорова, Е.И. Боровкова // Рос. вестн. акуш.-гинекол. – 2007. – № 3. – С. 63-66.
7. Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М., 2000. – С. 123-131.
8. Тихомиров А.Л. Бактериальный вагиноз: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 62-65.
9. Уварова Е.В. Влагалище как микросистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии / Е.В. Уварова, Ф.Ш. Султанова // Гинекология. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 189-196.

**КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО  
ВАГИНОЗА У БЕРЕМЕННЫХ***И.Р. Ницович, О.А. Андриец, А.В. Семеняк, С.Г. Приймак, А.Н. Бербец*

**Резюме.** Терапия бактериального вагиноза (БВ) во время беременности остается сложной проблемой из-за неблагоприятного влияния этиотропных препаратов на плод. Лечение БВ в ранние сроки беременности является наиболее эффективной профилактикой осложнений в период беременности, родов и послеродового периода. Поэтому поиск эффективных и безопасных для эмбриона препаратов для лечения БВ в ранние сроки беременности является актуальной задачей современного акушерства.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, беременность, плод, флуомизин.

**CLINICAL ASPECTS OF TREATMENT OF BACTERIAL  
VAGINOSIS DURING PREGNANCY***I.R. Nitsovych, O.A. Andriiets, A.V. Semenyak, S.H. Pryimak, A.M. Berbets'*

**Abstract.** Therapy of bacterial vaginosis (BV) during pregnancy remains a complicated problem due to an unfavourable influence of etiotropic preparations on the fetus. BV treatment at early stages of pregnancy is the most effective prevention of complications during the period of pregnancy, labor and the postnatal period. That's why, a search for effective and safe preparations for the embryo to treat BV at early stages of pregnancy is a topical task of modern obstetrics.

**Key words:** bacterial vaginosis, pregnancy, fetus, fluomizin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.М. Юзько

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 98-101

Надійшла до редакції 08.02.2012 року

---

© I.P. Ницович, O.A. Андриец, A.V. Семеняк, C.G. Приймак, A.M. Бербец, 2012

**Науково-практична конференція  
з міжнародною участю**

**«Фармакологія, фізіологія і патологія нирок»  
присвячена пам'яті професора  
Пахмурного Б.А. та професора  
Іванова Ю.І.**

**18-19 жовтня 2012 року  
м. Чернівці**

Адреса оргкомітету:  
Буковинський державний медичний університет МОЗ України  
Театральна площа, 2,  
м. Чернівці, 58002  
тел. (03722) 3-52-62; (068) 551-22-68

УДК 618.1-002.5-089

*С.П. Польова, С.І. Чайківська\*, Р.В. Клічук*

## МІСЦЕ ДОПЛЕРОМЕТРІЇ У ДІАГНОСТИЦІ ПОРУШЕНЬ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ЖІНОК, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

\*Чернівецький міський клінічний пологовий будинок № 1

**Резюме.** Проведено аналіз ультразвукового обстеження 25 жінок репродуктивного віку, хворих на туберкульоз легень, із захворюваннями жіночих статевих органів. Встановлено, що за наявності туберкульозу легень у жінок спостерігається вагома частка туберкульозного ураження геніталій. Показана висока діагно-

стична цінність доплерометрії в ранньому виявленні порушень репродуктивної функції жінок, хворих на туберкульоз легень.

**Ключові слова:** туберкульоз легень, репродуктивна функція, доплерометрія.

**Вступ.** Підвищення частоти вперше виявленого туберкульозу легень серед жінок репродуктивного віку супроводжується зростанням позалегенових локалізацій туберкульозу, що часто призводить до порушень репродуктивної функції жінок [3, 6, 7]. Тривале медикаментозне навантаження хіміотерапії, інтоксикаційний синдром, глибокі зрушення імунного та гормонального гомеостазу, які визначають основні чинники ризику виникнення гінекологічної патології, сприяють порушенням фертильності в даного контингенту жінок [2, 3, 6].

Враховуючи складність діагностики порушень репродуктивної функції жінок на тлі туберкульозу, слід визнати вагоме місце ультразвукового дослідження (УЗД) з доплерометрією, яке дозволяє виявити не лише кількісні, але і якісні зміни у внутрішніх статевих органах, що супроводжуються специфічним процесом у легенях [1, 4, 5].

Проведення УЗД із доплерометрією внутрішніх статевих органів створює можливості проводити на якісно вищому рівні діагностику порушень кровотоку органів малого таза, що має особливе значення для ранньої діагностики різноманітної гінекологічної патології, у тому числі туберкульозного генезу [5, 6, 8].

**Мета дослідження.** Обґрунтувати доплерометричні критерії діагностики порушень репродуктивної функції жінок, хворих на туберкульоз легень.

**Матеріал і методи.** Проведено аналіз порушень репродуктивної функції у 25 пацієнок, хворих на туберкульоз легень (основна група). Контрольну групу склали 15 здорових жінок, яким проводили онкопрофілактичний огляд. УЗД та доплерометрію маткових та яєчникових артерій проводили апаратом «Аллока-1400» (Японія), відповідно до алгоритму обстеження.

**Результати дослідження та їх обговорення.** За результатами УЗД встановлено, що у всіх жінок, хворих на туберкульоз легень, мали місце ті або інші порушення репродуктивної функції. Серед них у 13 (52 %) пацієнок, хворих на інфільтративний туберкульоз легень, ехоструктура міометрія була однорідною, у шести (24 %) – вияви-

ли гіперплазію, а в трьох (12 %) – мікрополіпоз ендометрія. У 15 (60 %) осіб діагностовано дрібнокістозні зміни структури яєчників. У контрольній групі в п'яти пацієнок (33 %) спостерігали ультразвукові ознаки хронічного запального процесу геніталій. Загалом, ехографічна характеристика матки й ендометрія в більшості пацієнок основної групи була однорідною. Нечіткі контури внутрішньої поверхні порожнини матки спостерігали в семи жінок, хворих на туберкульоз легень.

Супутня гінекологічна патологія мала місце в 11 (44 %) пацієнок, хворих на вперше виявлений туберкульоз легень, і була представлена: міомою матки невеликих розмірів – у двох (8 %) осіб, ерозією шийки матки – у шести (24 %), ендоцервіцитом – у трьох (12 %). У групі контролю спостерігали ендоцервіцит у двох жінок (13 %) та в однієї пацієнтки – фіброматоз (7,5 %).

Допплерометричним дослідженням геніталій виявлено, що показники швидкості кровотоку в артеріях яєчників у здорових жінок зростали пропорційно відповідно до фази менструального циклу та рівня гормонів у крові. У жінок, хворих на туберкульоз легень, часто мали місце ановуляторні менструальні цикли, під час яких ехоструктура, а також якісні та кількісні показники васкуляризації яєчника не змінювалися впродовж менструального циклу (табл. 1).

Якісні зміни кровотоку домінатного фолікула в здорових жінок відрізнялися низьким рівнем резистентності порівняно з хворими на туберкульоз легень. У здорових пацієнок у перші дні після овуляції спостерігали формування щільної багат шарової судинної сітки довкола жовтого тіла. На кольоровій доплерограмі візуалізувалося кольорове кільце, кровотік в якому відрізнявся високою швидкістю (рис. 1).

В 11 жінок, хворих на туберкульоз легень, упродовж декількох циклів спостерігали ановуляцію, через те ехографічно жовте тіло чітко не візуалізувалося та помітно знижувався місцевий кровотік (рис. 2).

Результати досліджень доплерометрії інтраоваріального кровотоку показали суттєві відмінності показників швидкості та периферичної

Таблиця 1

## Допплерометричні показники інтраоваріального кровотоку обстежених жінок

День менструального циклу	Контрольна група (n=15)		Основна група (n=25)	
	Швидкість кровотоку, см/с	Індекс резистентності (IP)	Швидкість кровотоку, см/с	Індекс резистентності (IP)
7-й день	13,6±0,8	0,49±0,01	8,7±0,8	0,54±0,01
14-й день	18,6±0,5	0,47±0,02	9,6±0,5	0,51±0,02
21-й день	21,6±2,1	0,42±0,02	11,7±1,1	0,52±0,03

Таблиця 2

## Допплерометричні показники маткового кровотоку обстежених жінок

День менструального циклу	Контрольна група (n=15)				Основна група (n=25)			
	Максимальна артеріальна швидкість, см/с		Індекс резистентності		Максимальна артеріальна швидкість, см/с		Індекс резистентності	
	Маткова артерія	Спіральна артерія	Маткова артерія	Спіральна артерія	Маткова артерія	Спіральна артерія	Маткова артерія	Спіральна артерія
7-й день	42,4±0,4	7,5±0,2	0,88±0,2	0,55±0,4	36,6±0,3	5,9±0,1	0,91±0,2	0,62±0,1
14-й день	48,3±0,7	8,5±0,3	0,85±0,1	0,51±0,3	41,1±0,5	7,1±0,2	0,88±0,1	0,59±0,2
21-й день	50,1±0,8	9,2±0,3	0,83±0,2	0,49±0,3	46,6±0,4	8,3±0,2	0,87±0,1	0,53±0,3

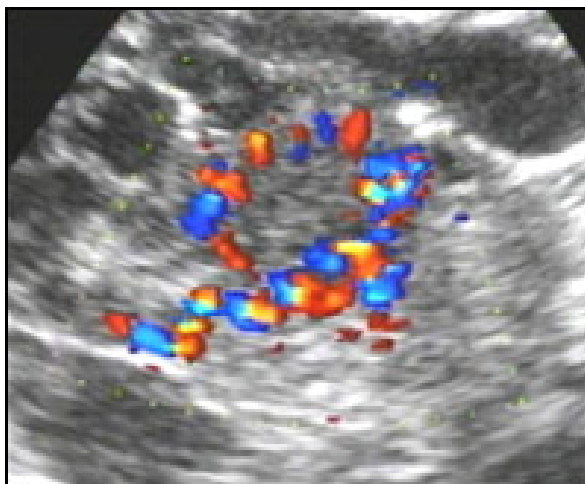


Рис. 1. Кровотік жовтого тіла жінки А. (здорова)

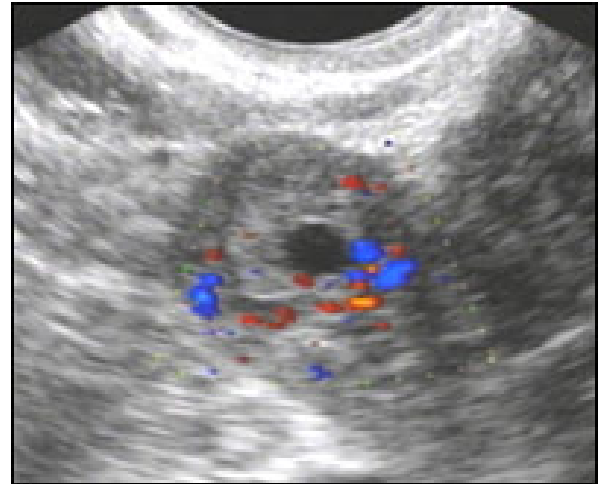


Рис. 2. Ехограма жовтого тіла, жінки Т., хворі на туберкульоз легень

резистентності кровотоку в пацієнок обох груп, які залежали від гормонального фону та фази менструального циклу. Допплерометричні показники маткового кровотоку (маткові артерії та спіральні артерії) вказували на зниження швидкості кровотоку та підвищення індексу резистентності в останніх (табл. 2).

Таким чином, зміни показників маткового та інтраоваріального кровотоку жіночих статевих органів відбуваються відповідно до фаз менструального циклу і в значній мірі знижуються за наявності туберкульозного процесу в жінок.

## Висновки

1. Ультразвукова діагностика із застосуванням доплерометрії є методом вибору виявлення

патології репродуктивної функції жінок, хворих на туберкульоз.

2. У жінок, хворих на туберкульоз легень, маркером порушень репродуктивної функції є незмінна ехоструктура внутрішніх статевих органів та якісні і кількісні показники васкуляризації.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження в даному напрямку дадуть можливість виявляти за допомогою доплерометричних даних розлади репродуктивної функції жінок, хворих на туберкульоз легень, на ранніх стадіях їх розвитку.

## Література

1. Буланов М.Н. Значение трансвагинальной цветовой доплерографии в сочетании с импульсной доплерометрией для дифференци-

- льной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников / М.Н. Буланов: дис. на соиск. ученой степени канд. мед. н. – М., 1999. – 163 с.
2. Глазкова И.В. Факторы риска развития туберкулеза у женщин репродуктивного возраста / И.В. Глазкова, Е.Н. Волкова, Л.Ф. Молчанова // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 4. – С. 14-17.
  3. Запорожан В.М. Репродуктивне здоров'я жінок в умовах епідемії туберкульозу / В.М. Запорожан, С.П. Польова, Ю.І. Бажора // Ж. Акад. мед. наук України. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 734-742.
  4. Зыкин Б.И. Стандартизация доплерографических исследований в онкогинекологии / Б.И. Зыкин: автореф. дис. на соискание уч. степени доктора мед. н. – М., 2001. – 275 с.
  5. Зыкин Б.И. Ультразвуковое исследование яичников / Б.И. Зыкин, О.В. Проскурякова, М.Н. Буланов // Клин. руководство по ультразвуковой диагностике. – М.: Видар, 1997. – С. 132-134.
  6. Жученко О.Г. Репродуктивное здоровье женщин с легочным и урогенитальным туберкулезом / О.Г. Жученко, В.В. Радзинский // Пробл. туберкулеза и заболевания легких. – 2004. – № 7. – С. 58-62.
  7. Польова С.П. Репродуктивна функція жінок Чернівецької області, що хворіють на туберкульоз / С.П. Польова // Буковинський мед. вісник. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 128-132.
  8. Стрижаков А.Н. Возможности ультразвуковой диагностики в изучении кровотока в подвздошных и яичниковых артериях у здоровых женщин / А.Н. Стрижаков // Акуш. и гинекол. – 2009. – № 7. – С. 28-31.

### МЕСТО ДОППЛЕРОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

*С.П. Полевая, С.И. Чайковская, Р.В. Кличук*

**Резюме.** Проведен анализ ультразвукового обследования 25 женщин репродуктивного возраста, больных туберкулезом легких, с заболеваниями половых органов, среди которых большая часть туберкулезного поражения гениталий. Встановлено, что наличие туберкулеза легких у женщин способствует повышению доли туберкулезного поражения гениталий. Показана высокая диагностическая ценность ультразвукового исследования и доплерометрии в раннем выявлении нарушений репродуктивной функции женщин, больных туберкулезом легких.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, репродуктивная функция, доплерометрия.

### PLACE OF DOPPLEROMETRY IN THE DIAGNOSTICS OF DISORDERS OF THE REPRODUCTIVE FUNCTION OF WOMEN WITH TUBERCULOSIS

*S.P. Poliova, S.I. Chaykivs'ka, R.V. Klychuk*

**Abstract.** An analysis of an ultrasound examination of 25 women of reproductive, age suffering from pulmonary tuberculosis and diseases of the female genitalia has been performed. It has been established that in the presence of pulmonary tuberculosis in women a large portion of a tuberculous involvement of the genitalia is observed. A high diagnostic value of dopplerometry in an early detection of disorders of the reproductive function of women with pulmonary tuberculosis is shown.

**Key words:** tuberculosis of lungs, reproductive function, dopplerometry.

National Medical University named after M.I. Pyrohov (Vinnytsia)  
Municipal Clinical Maternity Hospital №1 (Chernivtsi)

Рецензент – доц. С.Ю. Кравчук

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 102-104

Надійшла до редакції 04.04.2012 року



УДК 616.62+616-089.583.29

О.Г. Попадинець

## МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ У СТІНЦІ СЕЧОВОГО МІХУРА ЩУРІВ СТАРЕЧОГО ВІКУ У ВІДПОВІДЬ НА ГОСТРУ ПОВНУ ЗАТРИМКУ ВІДТОКУ СЕЧІ

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"

**Резюме.** У роботі представлено результати комплексного дослідження морфофункціонального стану стінки сечового міхура (інтраорганичних кровоносних судин, оболонки, інтрамурального вегетативного сплетення) і про- та антиоксидантної систем щурів старечого віку в різні терміни змодельованої гострої повної затримки сечі (через 12 год, одну та три доби), яке проведено на 21 щурі-самці, масою 220-260 г (сім тварин – контрольна група).

У досліджуваних структурах вже через 12 год виражені глибокі дистрофічні зміни, які прогресують до 3-ї доби із трансформацією в незворотні деструктивні порушення, що асоціює з активацією процесів пероксидації і зривом функціонування антиоксидантної системи.

**Ключові слова:** сечовий міхур, гостра інфравезикальна обструкція.

**Вступ.** Одне з центральних місць в урології посідає проблема порушень уродинаміки, що зумовлено значною поширеністю і розмаїттям причин (стриктури і клапани сечівника, гіпертрофія сім'яного горбика, склероз і контрактура шийки сечового міхура, гіперпластичні процеси в передміхуровій залозі, які викликають евакуаторну неспроможність сечових шляхів [2]. Спільним, що об'єднує ці далеко не всі перелічені захворювання, є підвищення уретрального опору, який супроводжується структурно-функціональною перебудовою. Існує залежність між ступенем порушення уродинаміки і активністю пієлонефриту, гідронефрозу з розвитком ниркової недостатності [4]. Однак, якщо дослідженням сечового міхура при тривалих хронічних обструктивних станах присвячено велику кількість публікацій, проблема гострої повної затримки сечі залишилася без належної уваги, в той час як цей стан виникає досить часто і потребує ургентних втручань.

**Мета дослідження.** Прослідкувати на мікро-, ультраструктурному рівнях закономірності розвитку морфологічних змін у стінці сечового міхура при змодельованій гострій повній інфравезикальній обструкції в динаміці (через 12 год, одну і три доби) та дослідити про- і антиоксидантні системи за даних умов.

**Матеріал і методи.** Для досягнення поставленої мети використано 28 білих безпородних щурів-самців старечого віку масою 220-260 г. Піддослідних тварин розподілили на дві групи: експериментальну (21) і контрольну (7). До і після експерименту тварин обох груп утримували в нормальних умовах віварію на повноцінному харчуванні без обмежень у питній воді. Тваринам експериментальної групи внутрішньом'язово в задню кінцівку вводили 2 % розчин тіопенталу натрію в дозі 25 мг/кг. В асептичних умовах проводили нижню середню лапаротомію і шовковою лігатурою перев'язували проксимальну частину уретри (біля основи вентральних і дорсальних часток передміхурової залози). Евтаназію здійснювали шляхом передозування ефірного наркозу. Забір матеріалу проводили через 12 год,

одну і три доби після перев'язки. Застосовано тонку ін'єкцію ефірно-хлороформною сумішшю паризької синьої, гістологічні, імуногістохімічний, електронномікроскопічний методи та біохімічне дослідження показників про- і антиоксидантної систем.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Через 12 годин при інфравезикальній обструкції сечовий міхур розтягнений мутним висівкоподібним вмістом, після евакуації якого зовсім не спадається. У прохідному світлі помітні точкові крововиливи у всіх його анатомічних частинах. Ін'єкційне дослідження ангіоархітекtonіки неможливе, супроводжується екстравазатами паризької синьої. При світлооптичному дослідженні артерій і вен у них виявляються деструктивні зміни. Їх просвіт деформований, виповнений форменими елементами та десквамованим ендотелієм. Гладенькі міоцити середньої оболонки пролабують через дефекти внутрішньої еластичної мембрани. Адвентиція розволоknена. Імбібіція кров'ю стінки судин та паравазальних тканин. Тут же масивна макрофагально-лейкоцитарна інфільтрація. Уротелій десквамований, нашарування цього клітинного детриту із лейкоцитами спостерігається на деструктурованій, а подекуди і зруйнованій, базальній мембрані. Уся слизова густо інфільтрована макрофагами і лейкоцитами, нашаруваннями фібрину. Пучки гладеньких міоцитів середньої оболонки деформовані, оточені набряклими і фрагментованими сполучнотканинними волокнами, просякнуті кров'ю. Виражені геморагії і в адвентиції. Імуногістохімічна ідентифікація синаптофізинпозитивних терміналей свідчить про їх деградацію. Субмікроскопічне дослідження складових інтрамурального вегетативного сплетення демонструє виражені деструктивні зміни: тотальна деструкція усіх внутрішньоклітинних органел, мембранних і немембранних структур. Ядра нервових клітин пікнотичні, їх ядерна оболонка із множинними вогнищами лізису. Такі виражені морфологічні зміни асоціюють із біохімічними показниками. У тварин цієї вікової групи істотно активується перекисне окис-

нення ліпідів: малоновий альдегід (МА) підвищився на 80,3 % порівняно з нормою. Глутатіонпероксидаза (ГП) зросла на 37,5 %, а глутатіонредуктаза (ГР) – на 12,2 %.

На першу добу експерименту сечовий міхур дуже розтягнений мутним вмістом. У стінці помітні зливні крововиливи. У просвіті судин стаз крові з явищами тромбоутворення. Гістоструктура їх значно порушена. У багатьох ділянках аневризмоподібних вип'ячувань вен помітні перфорації. Немає чіткості візуалізації оболонок артерій. Ультраструктурне їх дослідження свідчить про деструкцію мембран ендоплазматичної сітки, апарату Гольджі, мітохондрій і їх крист. Ядра деформовані. Є порушення цілісності базальної мембрани. У слизовій оболонці спостерігаються некробіотичні зміни уротелію, що супроводжується його десквамацією та лейкоцитарною інфільтрацією. Волокна набряклі, деформовані, виявляються також і фрагменти зруйнованих волокон. У м'язовій оболонці виражений набряк, явища деструкції. Синаптофізинпозитивні терміналі диференціюються тяжко, з ознаками руйнування. Субмікроскопічне дослідження вегетативного сплетення свідчить про каріопікноз та каріолізис ядер, фрагментацію і вакуолізацію внутрішньоклітинних органел. За біохімічними даними значно зросли показники перекисного окиснення ліпідів і окиснювальної модифікації білків, а маркери антиоксидантного захисту зменшилися порівняно з нормою: ГП – на 12,5 %, ГР – на 2,4 %.

На третю добу інфравезикальна обструкція призводить до некротичних змін у стінці сечового міхура, який стає розтягненим, деформованим, темного кольору. Під час екстирпації в його різних анатомічних частинах спостерігаються множинні перфорації, через які виділяється тягучий гнійний вміст. У кровоносних судинах повнокров'я, стаз, множинні вогнища крововиливів та геморагічного просякання усєї товщі стінки сечового міхура. Диференціація оболонок затруднена. Тотальна інфільтрація макрофагами та лейкоцитами. Масивна десквамація уротелію, обширні ділянки руйнування базальної мембрани. Сполучнотканинні волокна фрагментовані та деформовані. М'язова оболонка деструктурована, розшарована крововиливами, детритом некротизованих м'язових пучків і зруйнованих сполучнотканинних елементів. Все це знаходиться в оточенні макрофагів. Ультраструктурне дослідження свідчить про виражені деструктивні зміни в стінці сечового міхура. Імуногістохімічна ідентифікація синаптофізинпозитивних терміналей показала їх деградацію. Субмікроскопічно у складі інтрамурального вегетативного сплетення виявляється руйнування. За результатами біохімічних досліджень усі маркери перекисного окиснення ліпідів і окиснювальної модифікації білків продовжують наростати, а антиоксидантна система не функціонує: рівень ГП знизився на 25,0 % порівняно з нормою, а ГР – на 9,8 %.

При гострій повній затримці сечі виникають причинно-наслідкові зміни, які, нашаровуючись одні на одних, посилюють пошкодження. Так, розтяг стінки сечового міхура за неможливості його спорожнення призводить до розладу прохідності кровоносних судин, що зумовлює ішемічну гіпоксію і відповідно активацію процесів пероксидації. Це вже викликає гістотоксичну гіпоксію внаслідок зміни фізико-хімічних особливостей клітинних мембран, набрякових змін [3]. У результаті порушень інтраорганної гемодинаміки розвивається стресорна реакція, а прямий катехоламіновий вплив посилює скорочення детрузора [5], яке є енергозалежним і тому швидко виснажує АТФ, ще більше поглиблюючи гіпоксію. Окрім того, потужним агресором є застійна сеча, в якій невпинно зростає концентрація сечовини. Тому дистрофічні зміни уротелію, які спочатку були результатом ішемічно-гіпоксичних процесів, зумовлюються вже і безпосереднім токсичним впливом сечовини, що й призводить до його деструкції із десквамацією. Втрата бар'єрної функції уротелію прискорює розвиток деструктивно-некротичних змін в усіх структурних компонентах стінки сечового міхура, що ми й спостерігали на 3-ю добу експерименту. Таким чином, якщо при частковому порушенні відтоку сечі в сечовому міхурі відбуваються компенсаторно-приспосувальні явища, які в подальшому все ж таки завершуються декомпенсацією [1], то при гострій повній затримці сечопуску дуже швидко прогресують катаболічні процеси.

#### Висновки

1. При гострій повній затримці сечі в стінці сечового міхура уже через 12 годин виявляються глибокі дистрофічні зміни і активація процесів пероксидації.

2. На першу добу відбуваються деструктивні процеси та виражені метаболічні порушення.

3. На третю добу яскраво виражені деструктивні зміни та вільнорадикальний дисбаланс.

4. Гостре порушення відтоку сечі викликає істотно виражені морфофункціональні зміни і зі збільшенням тривалості інфравезикальної обструкції посилюється їх незворотність.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи динаміку розвитку структурних порушень у стінці сечового міхура за даних умов, перспективним є дослідження і пошук оптимальних шляхів і методів надання допомоги, враховуючи акцидентальні ситуації.

#### Література

1. Вітрук Ю.В. Гістологічні зміни в стінці сечового міхура при хронічній затримці сечі, спричиненій доброякісною гіперплазією передміхурової залози / Ю.В. Вітрук, А.М. Романенко // Урологія. – 2008. – № 1-4. – С. 47-52.
2. Возіанов О.Ф. Урологія / О.Ф. Возіанов, О.В. Люлько. – Дніпропетровськ: РВА «Дніпро-VAL», 2002. – 830 с.

3. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении интерстициального цистита / Д.Ю. Пушкарь, А.В. Зайцев, А.П. Гавриленко [и др.] // Урология. – 2010. – № 1. – С. 22-24.
4. Зайцев В.І. Порівняльний аналіз взаємозв'язку між клінічними проявами та ступенем міхуро-сечовідного рефлюксу в аспекті оцінки ефективності лікування хворих / В.І. Зайцев, В.О. Пирогов, С.В. Нікітаєв // Вісн. наук. досліджень. – 2003. – № 2. – С. 11-13.
5. Переверзев А.С. Диагностические и лечебные аспекты синдрома гиперактивного мочевого пузыря / А.С. Переверзев // Междунар. мед. ж. – 2007. – № 2. – С. 105-109.

### МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТЕНКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ КРЫС СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В ОТВЕТ НА ОСТРУЮ ПОЛНУЮ ЗАДЕРЖКУ ОТТОКА МОЧИ

*О.Г. Попадинец*

**Резюме.** В работе представлены результаты комплексного исследования морфофункционального состояния стенки мочевого пузыря (интраорганных кровеносных сосудов, оболочек, интрамурального вегетативного сплетения), а также про- и антиоксидантной систем крыс старческого возраста в разные сроки смоделированной острой полной задержки мочи (через 12 часов, 1 и 3 сутки), которое проведено на 21 крысах-самцах, массой 220-260 г (7 животных – контрольная группа). В исследуемых структурах уже через 12 часов выражены глубокие дистрофические изменения, которые прогрессируют к третьим суткам из трансформацией в необратимые деструктивные нарушения, что ассоциирует из активацией процессов пероксидации и срывом функционирования антиоксидантных систем.

**Ключевые слова:** мочевой пузырь, острая инфравезикальная обструкция.

### MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE URINARY BLADDER WALL OF RATS OF SENILE AGE IN RESPONSE TO ACUTE COMPLETE RETENTION OF URINE OUTFLOW

*О.Н. Popadynets*

**Abstract.** The paper deals with the results of a complex research of the morphofunctional condition of the wall of the urinary bladder (intraorganic blood vessels, membranes, intramural vegetative plexus) and the pro- and antioxidant systems of rats of old age during different terms of simulated acute retention of urine (in 12 hours, 1 and 3 24-hour periods) which was performed on 21 male rats, weighing 220-260 g (7 animals – the control group). Marked deep dystrophic changes are observed in the structure under study already in 12 hours, they progressed up to the 3<sup>rd</sup> circadian period with a transformation into irreversible destructive disturbances that is associated with an activation of peroxidation processes and an upset of the functioning of the antioxidant system.

**Key words:** urinary bladder, acute infravesical obstruction.

SHEE “National Medical University” (Ivano-Frankivs’k)

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 105-107

Надійшла до редакції 19.03.2012 року

УДК 618.3-06:616-022.7

*Л.В. Ринжук, В.Є. Ринжук\**

## БЕЗСИМПТОМНА БАКТЕРІУРІЯ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕХАНІЗМИ КОЛОНІЗАЦІЇ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці  
\*КМУ «Міський клінічний пологовий будинок № 1», м. Чернівці

**Резюме.** Проведено ретроспективний клінічно-статистичний аналіз 7599 історій пологів вагітних із безсимптомною бактеріурією на базі КМУ «Міський клінічний пологовий будинок № 1» м. Чернівці за період 2008-2010 років. Проведено оцінку культуральних проб сечі в даній категорії вагітних, якою встановлено переважання серед збудників безсимптомної бактеріурії представників кишкової групи мікроорганізмів. Та-

кож оцінено мікробний пейзаж піхви в даній групі обстежених і встановлено переважання в ньому представників кокової групи. Проведене дослідження показало, що висхідний шлях інфікування не є визначальним у генезі безсимптомної бактеріурії у вагітних.

**Ключові слова:** вагітність, безсимптомна бактеріурія.

**Вступ.** Відповідно до сучасних уявлень, визначення бактерій у сечових шляхах вагітних у більшості випадків ототожнюється з їх мікробно-запальним ураженням з огляду на те, що бактеріальний фактор загально визнаний як етіологічний ініціатор такого характеру захворювання. Разом із тим, ще в 1956 році Е. Касс звернув увагу дослідників на те, що інфекція є лише ключем у реалізації процесу запалення в сечових шляхах людини. На його думку, механізми, що призводять до бактеріурії, можуть принципово відрізнитися від тих, які забезпечують інвазію нирок [5]. Таким чином, більше 50 років тому була висловлена думка про існування безсимптомної бактеріурії і поставлене питання про правомірність визнання бактеріального чинника як етіологічного в патогенезі запальних захворювань органів сечової системи.

Безсимптомна бактеріурія – це такий стан, коли, за відсутності симптомів інфекції сечових шляхів, із сечі, взятої без катетера, висівають  $10^5$  або більше колоній будь-якого мікроорганізму в 1 мл [6]. Особливого значення ця проблема набуває у вагітних, оскільки створює серйозну загрозу для здоров'я матері і плода. Переконаливими є факти, які свідчать, що під час вагітності безсимптомна бактеріурія у випадках пізньої діагностики чи неадекватного лікування в 40 % випадків реалізується в гестаційний пієлонефрит [3,4]. Також безсимптомна бактеріурія належить до категорії патологічних форм, які є чинниками виникнення такого серйозного та навіть загрозливого для плода стану, як внутрішньоутробне його інфікування – однієї з основних причин перинатальної захворюваності та смертності. За даними Макарова О.В. (2004), найбільше значення у виникненні та розвитку внутрішньоутробного інфікування плода відіграють інфекції сечостатевого тракту [2].

На сьогодні відсутній єдиний погляд на переважний мікробний спектр ураження, характер якого принципово залежить від механізмів виникнення безсимптомної бактеріурії під час вагітності. За даними Туманової Л.Є. (2002), основною причиною її виникнення у вагітних є міхуро-

во-сечоводний рефлюкс, як результат дії прогестерону на гладеньком'язовий компонент різних органів та систем [3]. Базуючись на цьому, автор висловлюється за переважний висхідний шлях інфікування сечових шляхів у вагітних, коли мікробний агент потрапляє в це середовище інтраканалікулярним (по просвіту) варіантом розповсюдження з нижніх відділів уrogenітального тракту. До речі, такої думки на сьогодні дотримується більшість дослідників даної наукової проблеми [4, 6]. З іншого боку, Бердичевський Б.А. та співавт. (2003) мають підстави стверджувати той факт, що безсимптомна бактеріурія – це прояв автоагресії власних мікробних середовищ, яскравим прикладом яких є кишечник [1], а дана думка не зовсім узгоджується з висхідним шляхом колонізації сечових шляхів у вагітних.

Отож, єдиного погляду ні на механізми виникнення, ні на переважних збудників, ні на можливості реалізації впливу даного патологічного стану на плід у вигляді його внутрішньоутробного інфікування немає. Велика кількість досліджень, присвячених вивченню даної проблеми, з одного боку, свідчить про її актуальність для практичного акушерства, а з іншого, – не відображає системного підходу, а лише містить окремі наукові елементи, які переважною більшістю торкаються вивчення та апробації антимікробних препаратів, призначених для лікування даного ускладнення вагітності.

**Мета дослідження.** Провести порівняльну оцінку основного спектра збудників безсимптомної бактеріурії, їх видового складу та популяційного рівня колоніального навантаження порівняно зі спектром представників мікробного пейзажу піхви у вагітних із безсимптомною бактеріурією.

**Матеріал і методи.** Проведено ретроспективний клінічно-статистичний аналіз 7599 історій пологів КМУ «Міський клінічний пологовий будинок № 1» за період 2008-2010 років.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Із загальної кількості обстежених (показник охоплення становив 96,7 %) позитивні культуральні

проби, що свідчать про наявність безсимптомної бактерурії, виявлені в 576 вагітних, що становило 7,58 % і дає нам підстави встановлення саме такого рівня розповсюдженості даного ускладнення в нашому регіоні. Оцінка видового складу мікрофлори сечі виявила наступне: частота виявлення *E.coli* (найбільш яскравого представника родини Enterobacteriaceae, який є компонентом нормальної мікрофлори кишечника) у бактеріологічному матеріалі сечі становила 59,90 % (345 випадків в абсолютних числах), причому з найвищим показником колоніального навантаження (до  $10^9$  КУО/мл). Показники популяційного рівня інших виявлених збудників знаходились у межах  $10^5$ - $10^6$  КУО/мл. Крім того, родина Enterobacteriaceae, середовищем існування представників якої є фекалії людини, а за медичним значенням переважає на більшість збудників належить до категорії опортуністичних інфекцій, у позитивних культуральних пробах сечі вагітних із безсимптомною бактеріурією була представлена наступними видами мікроорганізмів: *Klebsiella pneumoniae* – у 9,02 % позитивних бактеріологічних проб (52 випадки в абсолютних числах), *Enterobacter aerogenes* – у 2,78 % (16 випадків), *Proteus mirabilis* – у 3,30 % (19 випадків), *Enterobacter cloacae* – 1,56 % (9 випадків), *Citrobacter freundii* – 0,87 % (5 випадків). По одному випадку в абсолютних числах (0,17 %) виявлені *Hafnia alvei*, *Providencia alcalifaciens*, *Morganella morganii*. Крім того, мікробний пейзаж сечі також представлений представниками родини Micrococcae (середовище існування – слизові оболонки, за медичним значенням – опортуністичні інфекції): *Enterococcus faecalis* – у 4,69 % культуральних проб (27 випадків у абсолютних числах), *S.haemolyticus* – у 3,47 % (20 випадків), *Str.viridens* – у 4,34 % (25 випадків), *S.aureus* – у 2,43 % (14 випадків), *S.epidermidis* – 0,69 % (4 випадки). У позитивних результатах означених бактеріологічних досліджень знайшли своє відображення також родини Pseudomonadaceae (*Pseudomonas aeruginosa* – у 1,04 % проб (6 випадків), *Pseudomonas putida* – 0,52 % (3 випадки)) та Neisseriaceae (*Alcaligenes faecalis* – у 1,23 % (7 випадків), *Acinetobacter lwoffii* – у 0,7 % (1 випадок)). У 2,60 % позитивних результатів виявлений представник грибків – *Candida albicans* (15 випадків у абсолютних числах).

Таким чином, питома вага представників кишкової групи інфекцій у культуральних пробах сечі вагітних групи обстеження становила 77,60 %. Представники кокової групи охоплювали 15,62 % позитивних результатів бактеріологічного дослідження. Представники інших родин мікроорганізмів траплялися рідко, практично випадково, у вигляді окремих позитивних проб, становлячи загалом питому вагу серед обстежених до 7 %.

У даної групи пацієнток нами проаналізовано результати бактеріологічного дослідження вмісту піхви. На противагу середовищу сечі, мікробний пейзаж піхви у вагітних із безсимптом-

ною бактеріурією був найбільш яскраво (у відсотковому відношенні) представлений представниками родини Micrococcae: *S.epidermidis* – 40,97 % позитивних культуральних проб (236 випадків у абсолютних числах), *S.haemolyticus* – 12,15 % (70 випадків), *Enterococcus faecalis* – 8,16 % (47 випадків), *S.aureus* – 2,60 % (15 випадків). Значний відсоток позитивних культуральних проб становив *Lactobacillus* – 17,01 % (98 випадків у абсолютних числах). У 12,50 % позитивних результатів виявлений представник грибків – *Candida albicans* (72 випадки у абсолютних числах). Щодо кишкової групи мікроорганізмів, то родина Enterobacteriaceae у позитивних культуральних пробах піхви вагітних із безсимптомною бактеріурією представлена наступними видами мікроорганізмів: *E.coli* – у 3,55 % позитивних бактеріологічних проб (20 випадків у абсолютних числах), *Klebsiella pneumoniae* – у 1,21 % (7 випадків), *Enterobacter aerogenes* – у 0,35 % (2 випадки), *Proteus mirabilis* – у 1,21 % (7 випадків), *Enterobacter cloacae* – 0,35 % (2 випадки).

Отже, питома вага представників кишкової групи інфекцій у культуральних пробах піхви вагітних із безсимптомною бактеріурією становила загалом до 7,0 % на противагу мікробному пейзажу сечі в даної категорії вагітних. Представники кокової групи презентувалися в бакзасівах із піхви найбільш яскраво – 63,88 % позитивних культуральних проб. Питому вагу серед представників мікробного пейзажу піхви вагітних із безсимптомною бактеріурією становили *Lactobacillus* – 17,01 % та *Candida albicans* – 12,50 %. Окремо хотілося б зауважити, що за видовим складом у жодному випадку обстеження не відмічалось збігу мікрофлори піхви та сечі.

#### Висновки

1. Частота розповсюдженості безсимптомної бактеріурії, за даними проведеного дослідження, становить 7,58 % при показнику охоплення дослідженням 96,7 %.

2. Серед переважних збудників, виявлених у позитивних культуральних пробах сечі даної категорії обстежених, переважають представники кишкової флори з високим показником колоніального навантаження.

3. Серед представників мікробного пейзажу піхви у вагітних із безсимптомною бактеріурією переважають представники кокової групи.

4. Проведене дослідження яскраво констатує, що висхідний шлях інфікування не є визначальним у генезі безсимптомної бактеріурії у вагітних.

**Перспективи подальших досліджень.** Зважаючи на переважання серед збудників безсимптомної бактеріурії представників кишкової групи та на відсутність зв'язку між флорою піхви та сечі, перспективним напрямком подальших досліджень є вивчення механізмів міграції збудників під час вагітності з автогенних середовищ організму, представником яких є кишечник.

## Література

1. Бердичевский Б.А. Бессимптомная бактериурия как проявление синдрома активации и персистенции микрофлоры в динамике адаптации человека к стрессу / Б.А. Бердичевский, В.В. Цветчих, Г.Я. Лернер // Урология. – 2006. – № 2. – С. 12-16.
2. Макаров О.В. Современные представления о внутриутробной инфекции / О.В. Макаров, И.В. Бахарева, А.Н. Таранец // Акушерство и гинекол. – 2004. – № 1. – С. 10-13.
3. Туманова Л.Е. Применение препарата Монурил у беременных с бессимптомной бактериурией / Л.Е. Туманова, А.И. Ищенко // Здоровье женщины. – 2002. – № 1 (9). – С. 94-95.
4. Яковлева Э.Б. Бессимптомная бактериурия: современные взгляды на проблему лечения / Э.Б. Яковлева, Н.В. Гребельная // Здоровье женщины. – 2005. – № 4 (24). – С. 34-37.
5. Kass E.H. Pyelonefritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine / E.H. Kass // Ann. Int. Med. – 1956. – Vol. 56. – P. 46-53.
6. Наказ МОЗ України № 906 від 27.12.2006 р. «Перинатальні інфекції».

### БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА МЕХАНИЗМЫ КОЛОНИЗАЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

*Л.В. Рынжук, В.Е. Рынжук*

**Резюме.** Проведено ретроспективный клинико-статистический анализ 7599 историй родов беременных с бессимптомной бактериурией на базе КГУ «Городской клинический родильный дом № 1», г.Черновцы за период 2008-2010 годов. Проведено оценку культуральных проб мочи у данной категории беременных, которая установила преобладание среди возбудителей бессимптомной бактериурии представителей кишечной группы микроорганизмов. Также оценено микробный пейзаж влагалища у данной группы обследованных и констатировано преобладание в нем представителей кокковой группы. Проведенное исследование показало, что восходящий путь инфицирования не является ведущим в генезе бессимптомной бактериурии у беременных.

**Ключевые слова:** беременность, бессимптомная бактериурия.

### ASYMPTOMATIC BACTERIURIA: CONTEMPORARY VIEWS ON THE COLONIZATION MECHANISMS OF THE URINARY TRACT DURING PREGNANCY

*L.V. Rynzhuk, V.Ye. Rynzhuk*

**Abstract.** A retrospective clinicostatistical analysis of 7599 labour case histories of gravidas with asymptomatic bacteriuria has been performed, spanning the period from 2008 to 2010 on the base of CMF – Municipal Clinical Maternity Home No1 in Chernivtsi. An evaluation of urine culture samples in this particular cohort of gravidas has been performed. A prevalence of representatives of the intestinal group of microorganisms among the causative agents of asymptomatic bacteriuria has been established on the basis of this evaluation. The microbial spectrum of the vagina in this particular group of subjects has also been evaluated and a predomination of representatives of the coccal group has been found out in it. The research carried out by the authors has demonstrated that the ascending route of infection is a decisive one in the genesis of asymptomatic bacteriuria in gravidas.

**Key words:** pregnancy, asymptomatic bacteriuria.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)  
Municipal Clinical Maternity Home No1 (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.А. Андриць

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 108-110

Надійшла до редакції 02.03.2012 року

УДК 618.11/15-002.2:618.177

А.В. Семеняк

## ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК ІЗ ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВНУТРІШНІХ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Проведено клінічно-лабораторне обстеження 60 жінок із хронічними запальними захворюваннями внутрішніх жіночих статевих органів (ЗЗВЖСО) та 20 здорових жінок. У жінок із хронічними ЗЗВЖСО спостерігалось вірогідне зниження рівня концентрації естрадіолу в крові зі збереженням їх динаміки та підвищення фолікулостимулювального гормону (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ) впродовж першої фази

менструального циклу, що є свідченням негативного впливу хронічного ЗЗВЖСО на функціональний стан репродуктивної системи.

**Ключові слова:** запальні захворювання, естрадіол, прогестерон, ФСГ, ЛГ, функціональний стан репродуктивної системи.

**Вступ.** Все більшого значення у формуванні хронічної урогенітальної інфекції набувають такі групи мікроорганізмів: умовно-патогенна мікрофлора (стрепто- і стафілококи, ешерихії, клебсієли), найпростіші (токсоплазми, трихомонади, плазмодії), кандиди, а також вірусні інфекції, – генітальний герпес та цитомегаловірус [3]. Порушення мікробної екології статевих шляхів сприяє розвитку серйозних ускладнень, які призводять до розладів функції репродуктивної системи: мимовільних викиднів, завмерлої вагітності, безплідності, виникнення вад розвитку плода, внутрішньоутробного інфікування, синдрому затримки розвитку плода, гіпоксії плода, передчасних пологів, передчасного відходження навколоплідних вод, хоріоамніту, гнійно-септичних захворювань, підвищується ризик перинатальної захворюваності та смертності [1, 2].

За наявності хронічних запальних захворювань репродуктивних органів відбуваються зміни з боку імунних реакцій системного і місцевого характеру, що в результаті призводить до розвитку вторинного імунодефіцитного стану. Слід відмітити, що весь процес імуногенезу складається з двох етапів. Перший із них – строго специфічний, пов'язаний із розпізнанням антигену лімфоцитами. Взаємодія Т- і В-клітин із антигеном є автономним процесом. Неспецифічний етап характеризується функціональним дозріванням Т- і В-клітинних клонів і схильний до дії екзогенного впливу, в тому числі регулювального впливу нейрогормональної системи. Регуляція нейрогормональної системи здійснюється через гормони, зокрема статеві (естрогени, прогестерон), нейромедіатори та інші гуморальні фактори. Це свідчить про тісну взаємодію імунної та ендокринної систем [5].

Останнім часом доведена імуномодулююча роль естрадіолу, яка проявляється збільшенням кількості макрофагів, гранулоцитів, Т-клітин. Крім того, естрогени збільшують кількість інтраепітеліальних лімфоцитів у ендометрії. Естрадіол стимулює антигенспецифічну імунну відповідь, можливо шляхом пригнічення CD8<sup>+</sup> лімфоцитів і, відповідно, активації CD4<sup>+</sup> лімфоцитів, що в

результаті регулює В-клітинну функцію. В умовах дефіциту естрогенів значно знижується співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, підвищується рівень CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup> і CD5<sup>+</sup> [5].

Відмічений вплив статевих гормонів на стан місцевого імунітету слизових оболонок репродуктивного тракту. Естрогени сприяють підвищенню IgM, секретії муцинів, компонентів системи комплементу [4]. Прогестерон регулює інші імунні функції. До ефекту прогестерону чутливі макрофаги, які відіграють важливу роль у місцевому імунітеті слизових оболонок. За рахунок прямої дії прогестерон збільшує популяцію природних кілерів у репродуктивному тракті [5].

**Мета дослідження.** Визначити вплив хронічних запальних захворювань внутрішніх жіночих статевих органів на функціональний стан репродуктивної системи.

**Матеріал і методи.** Нами проведено клінічно-лабораторне обстеження 80 жінок, яких розподілили на 2 групи: I група (основна) – 60 жінок із ЗЗВЖСО, II група (контрольна) – 20 здорових жінок. Вік жінок коливався від 22 до 39 років (у середньому 30,05 ± 0,45 року). Використовувалися такі методи обстеження жінок – мікробіологічний, імунофлуоресцентний, імуноферментний та статистичний.

Матеріалом для дослідження були виділення із статевих органів, взяті із заднього склепіння піхви та цервікального каналу, зскрібок циліндричного епітелію з цервікального каналу, а також сироватка крові.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Функціональний стан репродуктивної системи в 60 жінок із хронічними ЗЗВЖСО, які склали основну групу, та в 20 практично здорових жінок контрольної групи оцінювали за даними концентрації в периферичній крові гонадотропних гормонів (ФСГ і ЛГ), пролактину і основних гормонів яєчника (естрадіолу, прогестерону, тестостерону), яку визначали на 2-й та 7-й (±2) день (фолікулінова фаза).

Для оцінки та аналізу репродуктивної функції (рівня концентрації гонадотропних і статевих

Таблиця 1

## Концентрація гормонів у крові здорових жінок контрольної групи (M±m)

Дні менструального циклу	Концентрація естрадіолу (нмоль/л)	Концентрація ФСГ (МО/л)	Концентрація ЛГ (МО/л)	Концентрація прогестерону (нмоль/л)
2-й день	0,397±0,032	6,67±0,57	8,96±0,64	3,26±0,27
7-й день	0,353±0,030	7,91±0,63	7,15±0,95	3,11±0,03

Таблиця 2

## Концентрація гормонів у крові жінок із хронічними запальними захворюваннями жіночих статевих органів (M±m)

Дні менструального циклу	Концентрація естрадіолу (нмоль/л)	Концентрація ФСГ (МО/л)	Концентрація ЛГ (МО/л)	Концентрація прогестерону (нмоль/л)
2-й день	0,14±0,03*	9,38±0,68*	7,26±0,62	3,70±0,24
7-й день	0,24±0,06	10,86±0,60*	5,80±0,37*	3,09±0,12

Примітка. \* p&lt;0,05

гормонів) у пацієнок із хронічними ЗЗВЖСО отримані результати порівнювали з результатами аналогічних показників у контрольній групі практично здорових жінок, клінічно-анамнестичні характеристики яких практично не відрізнялися від таких у пацієнок основної групи.

Визначення концентрації гонадотропнів (ЛГ і ФСГ), естрадіолу і прогестерону впродовж фолікулінової фази менструального циклу вказувало на збереження їх динаміки. Разом з тим, при порівнянні з групою здорових жінок і при зіставленні з показниками фізіологічної норми, спостерігався ряд суттєвих кількісних відхилень, особливо рівня естрадіолу та ФСГ. Також відмічено відхилення у співвідношенні ЛГ до ФСГ.

Відхилення концентрації естрадіолу від норми, із загальною тенденцією до зниження, спостерігалось впродовж всієї першої фази менструального циклу. При визначенні базового рівня відмічено вірогідне зниження кількості естрадіолу у 66,7 % (40 випадків). На 7-й день відхилення від норми проявлялися зниженням рівня естрадіолу в 53,3 % (32 випадки). У групі порівняння знижений рівень естрадіолу спостерігався у 20 % (2 випадки). При порівнянні рівня концентрації естрадіолу в жінок із хронічними ЗЗВЖСО із рівнем концентрації естрадіолу в практично здорових жінок можна відмітити вірогідну різницю (p<0,05) на 2-й день менструального циклу. На 7-й день теж спостерігалось зниження рівня концентрації естрадіолу в основній групі, але, при порівнянні з контрольною групою, не виявлено вірогідної різниці (p>0,05). Порівнюючи рівень концентрації естрадіолу в основній групі протягом першої фази менструального циклу можна відмітити наявність динамічних змін у концентрації естрадіолу із 2-го дня менструального циклу до 7-го дня.

При визначенні в крові концентрації ФСГ у жінок із хронічними ЗЗВЖСО відмічено зміни рівня концентрації порівняно з контрольною гру-

пою. Аналізуючи отримані результати щодо рівня ФСГ, можна відмітити ряд особливостей. Порушення кількісного рівня ФСГ у крові жінок із хронічними запальними захворюваннями жіночих статевих органів спостерігалось на 2-й день менструального циклу в 70 % (42 випадки), на 7-й – у 61,6 % (37 випадків). Зниження концентрації ФСГ на 2-й день було в 5 % (3 випадки), на 7-й день – у 3,3 % (2 випадки). У контрольній групі на 2-й день менструального циклу підвищення рівня ФСГ було в 5 % (1 випадку). Отже, у жінок із хронічними запальними захворюваннями внутрішніх жіночих статевих органів виявлено вірогідне збільшення концентрації ФСГ як на 2-й день менструального циклу (p<0,01), так і на 7-й день (p<0,01).

Концентрацію ЛГ визначали одночасно з ФСГ. При аналізі отриманих результатів рівня концентрації ЛГ у крові жінок із хронічними ЗЗВЖСО можна відмітити відхилення від фізіологічної норми та показників контрольної групи на 2-й день у 36,6 % (22 випадки), на 7-й день у 73,3 % (44 випадки). У жінок контрольної групи порушення в синтезі ЛГ спостерігалось на 2-й день у 15 % (3 жінки) і проявлялося в одному випадку зниженням рівня концентрації ЛГ, а у двох – підвищенням. На 7-й день відхилення від норми були в 20 % (4 жінки), що проявлялося тільки зниженням концентрації ЛГ. Нами встановлено, що за хронічними ЗЗВЖСО невірогідно знижується рівень ЛГ на 2-й день менструального циклу (p>0,05) та вірогідно знижується на 7-й день менструального циклу (p<0,01). При визначенні співвідношення ФСГ і ЛГ виявлено переважання ФСГ над ЛГ. На 2-й день менструального циклу співвідношення становило 1:1,29, на 7-й день менструального циклу – 1:1,87.

При порівнянні результатів дослідження рівня концентрації прогестерону в крові жінок основної та контрольної груп не виявлено вірогідної різниці протягом першої фази менструального циклу (p>0,05).



Порівнюючи результати визначення рівня тестостерону в крові жінок обох груп, вірогідної різниці також не виявлено. Підвищений рівень тестостерону при порівнянні з нормальними показниками та показниками контрольної групи в основній групі був 5,0 % (3 випадки) та в контрольній у 5 % (1 випадок). Вірогідної різниці не виявлено ( $p > 0,05$ ).

#### Висновки

1. У жінок із хронічними запальними захворюваннями жіночих статевих органів спостерігається вірогідне зниження рівня концентрації естрадіолу в крові зі збереженням їх динаміки впродовж першої фази менструального циклу.

2. За наявності хронічного запального захворювання внутрішніх жіночих статевих органів спостерігається достовірне підвищення в крові концентрації ФСГ на 2-й та 7-й день менструального циклу та достовірне підвищення в крові концентрації ЛГ на 7-й день менструального циклу.

3. У жінок із хронічними запальними захворюваннями внутрішніх жіночих статевих органів рівень концентрації прогестерону та тестостерону в крові впродовж першої фази менструального циклу достовірно не відрізняється.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому планується проведення аналогічних досліджень у другу фазу менструального циклу.

#### Література

1. Буданов П.В. Нарушения микроциркуляции влагалища / П.В. Буданов, О.Р. Баев, В.М. Пашков // *Вопр. гинекол. акуш. и перинатол.* – 2005. – № 4 (2). – С. 78-88.
2. Колесник В.Л. Комплексний метод лікування хронічного сальпінгоофориту / В.Л. Колесник, В.Я. Голота // *Педіатрія, акушерство та гінекол.* – 2005. – № 3. – С. 106-107.
3. Колесник В.Л. Шляхи оптимізації реабілітації жінок репродуктивного віку, хворих на хронічний сальпінгоофорит / В.Л. Колесник, Л.Д. Москаленко // *Актуал. питання мед. та біол.* – 2005. – № 1-2. – С. 15-17.
4. Колесник В.Л. Реабілітація репродуктивної функції жінок, що страждають на хронічний сальпінгоофорит: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук.: 14.01.01 / В.Л. Колесник. – К., 2006. – 20с.
5. Мальцева Л.И. Значение рецидивирующего бактериального вагиноза в изменении состояния рецепторов стероидных гормонов в эндометрии женщин репродуктивного возраста / Л.И. Мальцева, Ф.Ф. Миннуллина: сб. тезисов Российского конгресса [«Генитальные инфекции и патология шейки матки»]. – М., 2004. – С. 58-59.

### ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВНУТРЕННИХ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

*А.В. Семеняк*

**Резюме.** Произведено клинично-лабораторное обследование 60 женщин с хроническими воспалительными заболеваниями внутренних женских половых органов (ХВЗВЖПО) и 20 здоровых женщин. У женщин с ХВЗВЖПО отмечено достоверное снижение уровня концентрации эстрадиола в крови при сбережении их динамики и повышения фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов во время первой фазы менструального цикла, что является свидетельством негативного влияния ХВЗВЖПО на функциональное состояние репродуктивной системы.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания, эстрадиол, прогестерон, ФСГ, ЛГ, функциональное состояние репродуктивной системы.

### CHANGES IN THE FUNCTIONAL STATE OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM IN WOMEN WITH CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE INTERNAL FEMALE GENITAL ORGANS

*A.V. Semeniak*

**Abstract.** A clinicolaboratory examination of 60 women with chronic inflammatory diseases of the fetal internal genital organs (IDFIIGO) and 20 healthy women has been carried out. A reliable decrease of the level of the blood estradiol concentration was observed with the preservation of their dynamics and an increase of the follicle-stimulating hormone (FSH) and the luteinizing hormone (LH) during the first phase of the menstrual cycle that is the evidence of a negative effect of chronic IDFIIGO on the functional state of the reproductive system.

**Key words:** inflammatory diseases, estradiol, progesterone, FSH, LH, functional state of reproductive system.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.М. Юзько

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 111-113

Надійшла до редакції 08.02.2012 року

УДК 616.12-008.331.1-056.52-06:616.36/.361-008.6/.8

Є.Я. Склярів, Л.М. Радченко

**ПАРАМЕТРИ МЕТАБОЛІЗМУ ТА ОСОБЛИВОСТІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ В ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ ТА ХОЛЕЛІТІАЗОМ**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**Резюме.** Гіпертонічна хвороба (ГХ) та патологія жовчного міхура (ЖМ) часто співіснують у жінок, але їх особливості вивчені недостатньо. У 30 жінок із ГХ та ожирінням визначені антропометричні, гостро фазові, ліпідні та стандартні біохімічні параметри, ЕКГ, ЕхоКГ, УЗД ЖМ та показник холестерозу. Встановлено, що хвороби ЖМ у таких жінок мають незначні клінічні прояви, а ГХ гірше контролюється. Холецистектомія в анамнезі виявлена в 30 % жінок. Жінки з каменя-

ми в ЖМ характеризувалися порушеннями жирового обміну за гліотеофеморальним типом, у пацієток без каменів виявлено більш стабільний перебіг ГХ, абдомінальний тип розподілу жиру, складна плеяда кореляцій із фокусуванням навколо антропометричних параметрів, ліпідного обміну та креатиніну.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, ожиріння, холестероз, холелітіаз, жінки.

**Вступ.** Важливою проблемою здоров'я жінок є гіпертонічна хвороба (ГХ), частота якої після менопаузи значно перевищує частоту в чоловіків [2]. Для ГХ притаманні множинні метаболічні порушення, передусім жирового та вуглеводного обміну. Значущою є проблема ГХ на тлі надваги чи ожиріння для жінок, оскільки тільки 45 % жінок України мають нормальну масу тіла, а у 20 % жінок діагностовано ожиріння, що пов'язується із збільшенням рівня лептину після менопаузи, проатерогенними змінами ліпідного обміну та гіперінсулінемією [6]. З жіночою статтю також стійко асоціюється патологія біліарної системи, зокрема, дискінезія жовчовивідних шляхів, холестероз жовчного міхура (ЖМ), холецистит та холелітіаз [5, 11, 10]. Схильність жінок до хвороб біліарної системи пояснюється багатьма чинниками. Так, високий рівень естрогенів крові сприяє підвищенню літогенності жовчі та утворенню складжу [10], який чітко корелює з порушеннями ліпідного обміну [4]. Біохімічні властивості жовчі та механічні характеристики роботи ЖМ суттєво змінюються під час вагітності: прогестерон викликає гіпотонію ЖМ [1], а збільшення внутрішньочеревного тиску утруднює його звільнення. Іншим важливим чинником холелітіазу в жінок можуть виступати медикаменти, зокрема, естрогени та оральні контрацептиви, тіазидні діуретики, цефтріаксон [1].

Отже, гіпертонічна хвороба (ГХ) та патологія біліарного тракту в жінок часто співіснують та, ймовірно, можуть впливати одні на інші [9], оскільки мають спільні екзогенні та ендогенні етіологічні чинники. До спільних екзогенних чинників відносять шкідливі звички, стреси, нерациональне харчування. Виявлено, що за умов поєднання ГХ та хронічного холециститу в 78,8 % осіб спостерігалася гіподинамія, у 43,1 % – тривала психотравмуюча ситуація, у 32,6 % – паління [3]. Спільними ендогенними чинниками патогенезу ГХ та хвороб біліарної системи виступають ожиріння та дисліпідемія. Однак систематизованих уявлень щодо особливостей коморбідного перебігу ГХ та патології ЖМ немає, що вимагає подальших дослі-

джень для обґрунтування тактики лікування, що і зумовило доцільність даної роботи.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості артеріальної гіпертензії, антропометричних параметрів, показників запалення та метаболічного тла в жінок, хворих на ГХ на тлі надваги/ожиріння залежно від стану ЖМ: після холецистектомії, при каменях та інтактному ЖМ.

**Матеріал і методи.** Обстежено 30 жінок віком від 44 до 79 років (середній вік  $64,1 \pm 4,3$  р.) без клінічних ознак патології ЖМ. Діагноз ГХ верифікований за нормативними документами. У 9 (30 %) пацієток ЖМ оперативно видалений із приводу холелітіазу (ХЛ) 2-10 років тому (1-а група), що значно перевищує дані літератури – 13 % [8]. До 2-ї групи віднесені шість пацієток, які мали ХЛ, до 3-ї групи – 15 осіб без каменів ЖМ. Аналіз проведений за характеристиками гіпертензії, антропометричними критеріями, параметрами загального аналізу крові та сечі, скринінговими біохімічними константами роботи печінки та нирок, ліпідного та вуглеводного метаболізму, показниками ЕхоКГ та ЕКГ. Визначення холестерозу ЖМ проведено за дискримінантною шкалою діагностики [4]. Результати опрацьовані методами варіаційної статистики та кореляційно-матричного аналізу 525 коефіцієнтів кореляції для кожної групи.

**Результати дослідження та їх обговорення.** За гемодинамічними параметрами гіпертензії групи істотно не різнилися, проте привертає увагу істотне зменшення тривалості ГХ у пацієнтів із каменеутворенням (ХЛ  $7,8 \pm 3,4$  р., холецистектомія (ХЕ) –  $9,8 \pm 2,1$  р.) порівняно з пацієнтами з функціонуючим ЖМ ( $15,7 \pm 3,3$  р). Тобто, у пацієнтів із каменями ЖМ необхідність стаціонарного лікування ГХ виникла раніше, що може бути проявом гіршого контролю за тиском. Це зумовлює доцільність подальшого вивчення особливостей гіпертензії.

Для хворих на ХЕ в анамнезі були характерні найвищі окружності талії ( $111,7 \pm 7,9$  см;  $+11,0$  % від групи 3) та стегон ( $123,2 \pm 7,5$  см;  $+7,1$  %) порівняно з  $96,7 \pm 2,1$  см ( $-3,9$  %) та

119,0±4,1 (+6,7 %) см в осіб 2-ї групи та 100,6±1,51 см та 111,5±3,1 см у 3-й групі ( $p>0,05$ ). Жінки з каменями в ЖМ характеризувалися збільшеннями об'єму жирової тканини (+14,2 % після ХЕ; +17,5 % із ХЛ), маси жирової тканини (+14,3 % після ХЕ; +17,4 % із ХЛ) та відсотка жиру в організмі (+12,5 % після ХЕ; -1,9 % із ХЛ) порівняно з групою 3. Привертає увагу факт, що глютеофеморальний тип розподілу жиру, який характерний для ожиріння без гіперінсулінемії, істотно частіше спостерігався в осіб із каменеутворенням: 60 % – у групі з ХЕ та 80 % – у групі з ХЛ. У той же час, у переважній більшості (83 %) пацієнтів з функціонуючим ЖМ частіше виявлений абдомінальний тип ожиріння, що асоціюється з інсулінорезистентністю [12]. Отже, жінки, хворі на ГХ на тлі ожиріння з ХЛ, характеризуються більш вираженими порушеннями жирового обміну та переважанням глютеофеморального типу розподілу без гіперінсулінемії. Пацієнткам без каменів у ЖМ притаманні менші значення об'єму та маси жирової тканини на тлі абдомінального типу розподілу, що є свідченням наявності в них усіх компонентів метаболічного синдрому та інсулінорезистентності.

Серед змін лабораторних параметрів у хворих жінок із каменями в ЖМ привертає увагу менша кількість паличкоядерних нейтрофілів та нижчі значення загального фібриногену на тлі зростання моноцитів та ШОЕ. Середні значення параметрів ліпідного обміну в усіх групах були подібними, хоча у хворих на ХЕ в анамнезі можна виділити тенденцію до збільшення  $\beta$ -ліпопротеїнів. Мінімальний холестерин крові спостерігався в пацієток із каменями в ЖМ. Для таких осіб також характерно зростання деяких печінкових проб. Це може бути свідченням того, що за умов ХЛ (навіть після ХЕ) печінка реагує на зміни гомеостазу в більшому ступені.

Проведений матрично-кореляційний аналіз, що дозволяє визначити синхронність параметрів, показав, що групи різнилися між собою [7]. В усіх групах плеяди істотних кореляцій (пов'язані між собою зв'язки) включали антропометричні параметри жирового обміну, гострофазові біохімічні та гематологічні показники, критерії загальних адаптаційних реакцій, кількісне значення холестерозу ЖМ, показники функції нирок та печінки, структури серця. Важливо, що кількісний показник холестерозу був завжди вбудованим у плеяду, проте, зв'язки в пацієнтів із ХЛ та без нього були різними. Так, у жінок із ХЕ в анамнезі окружність стегон була центром фокусування зв'язків, у тому числі з гострофазовими показниками запалення; кількість істотних кореляцій у плеяді мінімальна, найбільша кількість кореляцій існувала окремо. Для жінок із ХЛ притаманні максимальна кількість істотних кореляцій у плеяді, наявність серед центрів фокусування структурних параметрів серця та кількісного вираження холестерозу ЖМ. Хворі на ГХ на тлі ожиріння, з ЖМ без каменів, характеризувалися

складною плеядою кореляційних зв'язків із центрами фокусування навколо антропометричних параметрів ліпідного обміну та креатиніну. Плеяда в них мала максимальну потужність з відсутністю значної переваги одного центра фокусування [7].

### Висновки

1. Хвороби жовчного міхура на тлі гіпертонічної хвороби з ожирінням у жінок часто проходять непомітно, а артеріальна гіпертензія – з гіршим контролем за тиском.

2. Холецистектомія в анамнезі спостерігалась у 30 % жінок, хворих на гіпертонічну хворобу на тлі ожиріння.

3. Жінки з холелітазом характеризувалися вираженими порушеннями жирового обміну з переважанням глютеофеморального типу розподілу жиру без гіперінсулінемії, окружність стегон була центром фокусування істотних кореляційних зв'язків, у тому числі з гострофазовими показниками запалення; метаболічні параметри характеризувалися розбалансованістю показників запалення, зростанням тригліцеридів, зміною функціональних проб печінки.

4. Для жінок без холелітазу притаманні більш тривалий стабільний перебіг гіпертонічної хвороби, менші значення об'єму та маси жирової тканини на тлі абдомінального типу розподілу жиру, складна плеяда кореляційних зв'язків із центрами фокусування навколо антропометричних параметрів, ліпідного обміну та креатиніну.

**Перспективою подальших досліджень** є вивчення патогенетичних зв'язків коморбідних станів у жінок – гіпертонічної хвороби та патології жовчного міхура з акцентом на адипоцитокіни, оскільки доведена роль глютеофеморального ожиріння за умов холелітазу та абдомінального – без каменеутворення.

### Література

1. Губергриц Н.Б. Билиарний сладж: констатировать или лечить? / Н.Б. Губергриц, Бен Хмида Макрем Бен Мекки // Сучасна гастроентерол. – 2005. – № 4 (24). – С. 9-19.
2. Давидова И.В. Риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в аспекте гормонального континуума / И.В. Давидова // Theoria. – 2006. – № 9. – С. 44-48.
3. Журавльова Л.В. Особливості метаболічних порушень у хворих із поєднаним перебігом хронічного холециститу та гіпертонічної хвороби / Л.В. Журавльова, Л.Р. Боброннікова, В.М. Хворостінка // Сім. мед. – 2010. – № 2. – С. 63-65.
4. Оптимізація діагностики холестерозу жовчного міхура / М.Б. Щербиніна, О.В. Закревська, О.Г. Байбуз, Т.Г. Ємельяненко // Сучасна гастроентерол. – 2007. – № 5. – С. 4-8.
5. Палій І.Г. Біліарний сладж: можливості діагностики та лікування / І.Г. Палій, С.В. Заїка // Сучасна гастроентерол. – 2009. – № 6 (50). – С. 90-95.

6. Питецька Н.І. Залежність активності лептину від гормонального фону у жінок з метаболічним синдромом / Н.І. Питецька, О.М. Ковальова // Тези доп. XII конгресу СФУЛТ. – Івано-Франківськ – Київ – Чикаго. – 2008. – С. 156-157.
7. Радченко Л.М. Матрично-кореляційний аналіз зв'язків між параметрами в жінок, хворих на артеріальну гіпертензію на фоні ожиріння залежно від стану жовчного міхура / Л.М. Радченко // Мед. гідрол. та реабілітація. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 56-62.
8. Что скрывает метаболический синдром? // Здоров'я України. – 2009. – № 1-2 (206-207). – С. 44-45.
9. Щербинина М.Б. Біліарна патологія у молодому віці: медико-соціальна характеристика пацієнтів / М.Б. Щербинина, В.М. Гладун // Нов. мед. и фармации. – 2010. – № 19 (342). – С. 14-15.
10. Novacek G. Gender and gallstone disease / G. Novacek // Wien. Med. Wochenschr. – 2006. – Vol. 156, № 19-20. – P. 527-533
11. Prevalence of cholelithiasis in a Turkish population sample of postmenopausal women / R. Karayalcin, V. Genc, A.S. Karaca [et al.] // Turk. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 21, № 4. – P. 416-420.
12. Waist circumference as a screening tool for the identification of adolescents with the metabolic syndrome phenotype / M. Bitsori, M. Linardakis, M. Tabakaki [et al.] // Int. J. Pediatr. Obes. – 2009. – Vol. 4, № 4. – P. 325-331.

### МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ФОН И ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЯВНОСТИ ХОЛЕЛИТИАЗА

*Е.Я. Скляр, Л.М. Радченко*

**Резюме.** Гипертоническая болезнь (ГБ) и патология желчного пузыря (ЖП) часто встречаются у женщин, но их особенности изучены недостаточно. У 30 женщин с ГБ и ожирением определены антропометрические, острофазовые, липидные и стандартные биохимические параметры, ЭКГ, ЭхоКГ, УЗД ЖП и показатель холестероза. Установлено, что болезни ЖП на фоне ГБ с ожирением у женщин имеют минимальные проявления, а ГБ хуже контролируется. Холецистэктомия в анамнезе чаще в 2,5 раза, чем по данным литературы. Женщины с камнями в ЖП характеризовались нарушениями жирового обмена по глутефеморальному типу, окружность бедер была центром фокусирования корреляций. У пациенток без камней в ЖП выявлено более длительное стабильное течение ГБ, абдоминальный тип распределения жира, сложная плеяда корреляций с центрами фокусирования вокруг антропометрических параметров, липидного обмена и креатинина, что указывает на роль ЖП в формировании инсулинорезистентности и метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, ожирение, холестероз, холелитиаз, женщины.

### METABOLIC PARAMETERS AND ESSENTIAL HYPERTENSION PECULIARITIES IN WOMEN WITH OBESITY AND CHOLELITHIASIS

*Ye.Ya. Skliarov, L.M. Radchenko*

**Abstract.** Essential hypertension (EH) and pathology of the gallbladder (GB) often coexist in women, but their specific characteristics are not sufficiently studied. We have determined the anthropometric, acute phase, lipid and standard biochemical parameters, ECG, EchoCG, GB ultrasonography and the index of cholesterosis in 30 women with EH and obesity. It has been established that GB diseases in such women have insignificant clinical manifestations, whereas EH is controlled worse. Cholecystectomy in the past history has been detected in 30 % of the women. The women with gallstones were characterized by the gluteofemoral type of fat metabolism disorders. A more stable course of EH, the abdominal type of fat distribution, a complex galaxy of correlations with focusing around the anthropometric parameters, lipid metabolism and creatinine have been revealed in patients without gallstones.

**Key words:** essential hypertension, obesity, cholesterosis, cholelithiasis, women.

National Medical University named after Danylo Halyts'kyi (L'viv)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 114-116

Надійшла до редакції 02.03.2012 року

УДК 616.314-77:616.13-005

*В.І. Струк, О.В. Митченко, В.І. Рожко***АНАЛІЗ КРОВООБІГУ СУДИН ПАРОДОНТА ОПОРНИХ ЗУБІВ ПРИ ВИБОРІ ФІКСУЮЧИХ ЕЛЕМЕНТІВ БЮГЕЛЬНИХ КОНСТРУКЦІЙ**

Буковинський державний медичний університет м. Чернівці

**Резюме.** У статті представлені результати дослідження кровообігу судин пародонта опорних зубів з різними видами фіксувальних елементів, які використовуються при виготовленні бюгельних протезів.

**Ключові слова:** бюгельні протези, фіксувальні елементи, замкові елементи, реографічні дослідження, кровонаповнення судин, пародонт.

**Вступ.** Актуальність теми зумовлена значною розповсюдженістю кінцевих дефектів зубних рядів, особливостями анатомічної будови беззубих ділянок альвеолярних відростків, складнощами ортопедичного лікування і недосконалістю технології виготовлення окремих зубощелепних конструкцій. Часткова відсутність зубів – найпоширеніша патологія зубощелепної системи, що підтверджується даними низки авторів [1, 2].

У зв'язку з цим проблема набуває важливого соціального значення [1]. У той же час фіксація знімних протезів становить складне завдання біомеханічного впливу на прилеглі тканини, запобігання заміщенню конструкції в горизонтальному та вертикальному напрямках, здійсненню перерозподілу жувального навантаження на окремі ділянки протезного ложа.

Кровообіг судин пародонта опорних зубів відіграє важливу роль у їх функціонуванні, особливо при значних навантаженнях [4].

**Мета дослідження.** Вивчити стан кровообігу пародонта іклів і премолярів нижньої щелепи в різні терміни спостереження.

**Матеріал і методи.** У дослідних групах обстежено 41 пацієнта віком від 40 до 60 років включно, яким були виготовлені бюгельні протези на нижню щелепу з кінцевими дефектами зубних рядів 1-го класу за методом Кеннеді. Пацієнти дослідних груп розподілені залежно від фіксуючого елемента в бюгельному протезі. До першої групи увійшли 15 пацієнтів, яким виготовлені бюгельні протези з опорно-утримуючими кламерами. Другу групу склали 14 пацієнтів, які користувалися бюгельними протезами з телескопічною фіксацією. До третьої дослідної групи увійшли пацієнти (12 осіб), яким виготовлені бюгельні протези на нижню щелепу із замковим кріпленням. До контрольної групи увійшли 25 пацієнтів віком від 21 до 40 років. Для порівняння отриманих даних у осіб дослідних груп нами проведено дослідження кровообігу судин пародонта в осіб контрольної групи.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати реографічних досліджень іклів і премолярів нижньої щелепи показують, що отримані дані лівого і правого боків майже не відрізняються між собою, а показники реографії знаходяться в межах норми, на яку вказують наукові джерела [3, 4, 5].

Результати реографічних досліджень пародонта опорних зубів у пацієнтів першої дослідної групи, яким виготовляли бюгельні протези з опорно-утримуючими кламерами, вказують, що отримані дані відрізняються від показників контрольної групи.

У групах іклів і премолярів реографічний індекс до протезування ліворуч і праворуч майже не відрізнявся і становив від  $0,082 \pm 0,003$  Ом до  $0,085 \pm 0,002$  Ом.

Показник тону судин пародонта опорних зубів до протезування на нижній щелепі в іклів становив ліворуч  $12,75 \pm 0,14$  %, праворуч –  $12,87 \pm 0,09$  %, тоді як у премолярів цей показник відповідно становив  $12,69 \pm 0,11$  % і  $12,77 \pm 0,08$  %. У контрольній групі ПТС ліворуч становив  $14,05 \pm 0,16$  %, праворуч –  $13,99 \pm 0,16$  %.

За результатами показника індексу периферичного опору кровообігу пародонта іклів і премолярів у пацієнтів першої дослідної групи видно, що він був менший, ніж у пацієнтів дослідної групи. До лікування в іклів ліворуч він становив  $68,67 \pm 1,07$  %, у премолярів –  $68,53 \pm 0,81$  %, тоді як у премолярів відповідно був  $69,09 \pm 0,92$  % і  $69,31 \pm 0,90$  %, це приблизно на 1 % більше. Індекс еластичності судин пародонта премолярів до лікування в середньому на 2,5 % більший, ніж у іклів.

Отримані результати реографічних досліджень пародонта іклів і премолярів у пацієнтів першої дослідної групи до лікування свідчать, що показники реограм відрізняються від показників, отриманих у осіб контрольної групи, тільки завдяки відсутності деяких зубів і недостатньому функціональному навантаженню зубного ряду.

У процесі користування бюгельними протезами з опорно-утримуючими кламерами в пацієнтів першої дослідної групи відбулися зміни показників реографічних досліджень.

Через один місяць користування бюгельними протезами реографічний індекс у групі іклів ліворуч і праворуч становив  $0,089 \pm 0,002$  Ом, а в групі премолярів –  $0,090 \pm 0,002$  Ом. Показники тону судин дещо збільшилися і становили: у групі іклів ліворуч –  $12,89 \pm 0,09$  %, праворуч –  $13,01 \pm 0,06$  %; у групі премолярів ліворуч –  $12,83 \pm 0,085$  %, праворуч –  $13,05 \pm 0,09$  %. Показники індексу периферичного опору судин пародонта іклів і премолярів після протезування дещо

збільшилися, але мало відрізнялися між собою і становили від  $70,47 \pm 0,93$  % до  $71,02 \pm 0,80$  %. Як і попередні показники, індекс еластичності судин пародонта опорних зубів у пацієнтів першої дослідної групи також збільшився, але був майже однаковим. У групі іклів ліворуч і праворуч цей показник становив відповідно  $80,25 \pm 0,77$  % і  $80,54 \pm 0,81$  %, а в групі премолярів – відповідно  $81,29 \pm 0,59$  % і  $80,55 \pm 0,56$  %.

Збільшення показників реограм через один місяць користування бюгельними протезами з опорно-утримуючими кламерами, на наш погляд, відбулося завдяки постійному функціональному навантаженню на опорні зуби.

Як і в першій групі, реографічні показники, отримані в пацієнтів другої дослідної групи до протезування, менші від показників контрольної групи, а між собою майже не відрізняються.

Через один місяць користування бюгельними протезами з телескопічною фіксацією реографічний індекс дещо збільшився як у групі іклів, так і в групі премолярів і в середньому становив  $0,091 \pm 0,002$  Ом.

Збільшилися показники тону судин пародонта опорних зубів. У групі іклів ліворуч він становив  $13,12 \pm 0,07$  %, праворуч –  $13,41 \pm 0,10$  %, а в групі премолярів – відповідно  $13,09 \pm 0,07$  % і  $13,08 \pm 0,09$  %.

Показники індексу периферичного опору в групі іклів після протезування становили ліворуч  $78,52 \pm 1,52$  %, праворуч –  $77,57 \pm 1,7$  %. У групі премолярів ІПО становив ліворуч  $73,09 \pm 0,69$  %, праворуч –  $73,89$  %.

У групі іклів індекс периферичного опору через один місяць після протезування ліворуч і праворуч відрізняється на  $0,1$  %, тоді як у групі премолярів ця різниця становить  $0,5$  %.

Ми припускаємо, що збільшення реографічних показників через один місяць користування бюгельними протезами з телескопічною фіксацією в пацієнтів другої дослідної групи можливе за рахунок отримання функціонального навантаження на жувальний апарат.

Пацієнтам третьої дослідної групи виготовляли бюгельні протези із замковим кріпленням. Як і в попередніх дослідних групах, реографічні показники до протезування ліворуч і праворуч майже не відрізняються між собою. Вони менші від показників контрольної групи.

Через 1 місяць користування бюгельними протезами із замковим кріпленням збільшилися реографічні показники, але вони не досягли даних контрольної групи. Ми вважаємо, що це відбулося за рахунок функціонального навантаження на опорні зуби й альвеолярні відростки.

Реографічний індекс ліворуч у групі іклів становив  $0,092 \pm 0,003$  Ом, праворуч –  $0,093 \pm 0,003$  Ом, а в групі премолярів ліворуч –  $0,093 \pm 0,003$  Ом і праворуч –  $0,096 \pm 0,003$  Ом.

Показник тону судин через 1 місяць у групі іклів ліворуч становив  $13,13 \pm 0,10$  %, а в групі премолярів – найбільше на  $0,05$  %. Праворуч у

групі іклів цей показник був  $13,49 \pm 0,07$  %, а в групі премолярів –  $13,41 \pm 0,10$  %.

Індекс периферичного опору опорних зубів ліворуч і праворуч у групі іклів становив відповідно  $75,04 \pm 1,28$  % і  $74,53 \pm 1,29$  %, тоді як у групі премолярів – відповідно  $75,89 \pm 0,60$  % і  $75,02 \pm 0,68$  %.

Близькі за показниками індексу еластичності судин дані отримані в групі іклів і премолярів, як ліворуч так і праворуч. У групі іклів цей показник становив відповідно  $85,45 \pm 1,10$  % і  $84,39 \pm 1,19$  %, а в групі премолярів –  $85,35 \pm 0,94$  % і  $84,22 \pm 1,35$  %.

Результати реографічних досліджень судин пародонта іклів і премолярів у групах спостереження до протезування та через місяць користування бюгельними протезами з різними фіксуючими елементами показали, що реографічний індекс у групі іклів у дослідних групах до протезування коливався в межах  $0,081 \pm 0,002$  Ом і  $0,089 \pm 0,002$  Ом. Після протезування через один місяць користування бюгельними протезами реографічний індекс збільшився і коливався від  $0,089 \pm 0,002$  Ом до  $0,093 \pm 0,003$  Ом.

У групі премолярів реографічний індекс судин пародонта опорних зубів у пацієнтів дослідних груп до протезування коливався від  $0,083 \pm 0,002$  Ом до  $0,086 \pm 0,003$  Ом. Через місяць користування бюгельними протезами пацієнтами дослідних груп цей показник збільшився і був у межах  $0,089 \pm 0,002$  Ом і  $0,096 \pm 0,003$  Ом. Найменші показники реографічного індексу були в групі іклів пацієнтів першої дослідної групи, а найбільші – у третій дослідній групі.

У групі премолярів через один місяць спостереження реографічні показники  $0,089 \pm 0,002$  Ом були в пацієнтів 1-ї групи, а показники індексу  $0,096 \pm 0,003$  Ом були праворуч у пацієнтів третьої дослідної групи.

У всіх дослідних групах показники тону судин пародонта опорних зубів до протезування, як у групі іклів, так і в групі премолярів мало відрізнялися між собою і були в межах від  $12,75 \pm 0,14$  % до  $12,93 \pm 0,11$  %.

Через один місяць користування бюгельними протезами з різними фіксуючими елементами відбулося збільшення показників тону судин у групах іклів і премолярів. Якщо в першій дослідній групі до протезування ПТС був  $12,75 \pm 0,14$  % і  $12,87 \pm 0,09$  %, то після протезування – відповідно  $12,89 \pm 0,09$  % і  $13,01 \pm 0,06$  %. У третій дослідній групі показники тону судин пародонта опорних зубів ліворуч і праворуч становили відповідно  $13,13 \pm 0,10$  % і  $13,49 \pm 0,07$  %.

Показники індексу периферичного опору судин іклів після протезування також збільшилися, найбільше – у другій дослідній групі (ліворуч –  $78,82 \pm 1,52$  %, праворуч –  $77,57 \pm 1,70$  %).

У групі премолярів найбільші показники індексу периферичного опору після протезування спостерігали в пацієнтів третьої дослідної групи, які становили ліворуч  $75,89 \pm 0,60$  %, праворуч –

75,02±0,68 %. Різниця між показниками індексу периферичного опору судин пародонта другої і третьої дослідних груп становить майже 3 %, а між показниками першої і третьої дослідних груп – майже 5 %.

Після накладання бюгельних протезів і користування ними більше одного місяця найменші показники індексу еластичності судин пародонта опорних зубів (іклів) були в пацієнтів першої дослідної групи і відповідно становили: ліворуч – 80,25±0,77 %, праворуч – 80,54±0,81 %. У другій і третій дослідних групах цей показник мало відрізнявся і був у межах 84,39±1,19 % і 85,91±1,15 %.

Спостерігається тенденція до збільшення показників еластичності судин пародонта опорних зубів (премолярів). Найбільші показники еластичності судин спостерігаються в пацієнтів третьої дослідної групи і становлять ліворуч 85,35±0,94 %, праворуч – 84,22±1,35 %. У першій дослідній групі спостерігаються найменші показники в групі премолярів і становлять ліворуч 81,29±0,59 %, праворуч – 80,55±0,56 %.

#### Висновок

Проведені реографічні дослідження в пацієнтів дослідних груп показали, що через один місяць користування бюгельними протезами показники збільшуються незалежно від виду фіксуемого елемента бюгельного протеза. Ми вважаємо, що це відбувається за рахунок збільшення функціонального навантаження на жувальний апарат, зокрема на пародонт опорних зубів і альвеолярні відростки.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальше вдосконалення лікування кінцевих дефек-

тів зубного ряду дозволить підвищити ефективність лікування пацієнтів із дефектами зубних рядів нижньої щелепи бюгельними протезами з різними фіксуючими елементами.

#### Література

1. Лабунец В.А. Основы научного планирования и организации ортопедической стоматологической помощи на современном этапе её развития / В.А. Лабунец. – Одесса, 2006. – 428 с.
2. Семенюк В.М. Нуждаемость населения Омской области в различных конструкциях зубных протезов / В.М. Семенюк, И.И. Яковлев, А.А. Стафьев // Стоматология. – 1996. – № 2. – С. 31-32.
3. Зубченко С.Г. Потребность населения м. Полтавы и Полтавской области в знімному пластинковому протезуванні / С.Г. Зубченко // Укр. Стоматол. альманах: матеріали міжнар. наук.-практ. конф. [«Досягнення і перспективи розвитку ортопедичної стоматології та ортодонції в Україні»], 15-17 берез. 2006 р. – Полтава, 2006. – Т. 3, № 1. – С. 19-20.
4. Зубченко С.Г. Реографічні дослідження пародонта при виготовленні часткових знімних протезів із різними фіксуемыми елементами на верхню щелепу: матеріали доп XI конгресу Світової федерації українських товариств, 28-30 серп. 2006 р. / Зубченко С.Г. – Полтава, 2006. – С. 178-179.
5. Король М.Д. Состояние системы кровообращения при вторичных деформациях зубных рядов (обзор литературы) / М.Д. Король // Вісн. стоматол. – 1998. – № 4. – С. 77-79.

### АНАЛИЗ КРОВООБРАЩЕНИЯ СОСУДОВ ПАРОДОНТА ОПОРНЫХ ЗУБОВ ПРИ ВЫБОРЕ ФИКСИРУЮЩИХ ЭЛЕМЕНТОВ БЮГЕЛЬНЫХ КОНСТРУКЦИЙ

*В.И. Струк, А.В. Митченко, В.И. Рожко*

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования кровообращения сосудов пародонта опорных зубов с разными видами фиксирующих элементов, которые используются при изготовлении бюгельных протезов.

**Ключевые слова:** бюгельные протезы, фиксирующие элементы, замковые элементы, реографические исследования, кровенаполнение сосудов, пародонт.

### AN ANALYSIS OF THE BLOOD CIRCULATION IN THE VESSELS OF THE PERIODONTIUM OF THE ABUTMENT TEETH WHILE CHOOSING FIXATION ELEMENTS OF CLOSE CONSTRUCTIONS

*V.I. Strook, O.V. Mytchenok, V.I. Rozhko*

**Abstract.** The paper presents the results of a study of the blood circulation in the periodontium vessels of the abutment teeth with different types of fixation elements which are used while making clasp dental prostheses.

**Key words:** clasp dental prostheses, fixation elements, locking elements, rheographic researches, blood filling of vessels, paradontium.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.С. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 117-119

Надійшла до редакції 22.11.2011 року

УДК 616.65-007.61-089.87

*О.С. Федорук, К.А. Владиченко*

## АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ДЕКАСАНУ ЯК ІРИГАЦІЙНОЇ РІДИНИ ПІСЛЯ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЇ РЕЗЕКЦІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Проведено аналіз 242 трансуретральних резекцій (ТУР) доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ). Проаналізовані особливості оперативної техніки, ведення доопераційного та післяопераційного періодів. Запропоновано новий спосіб зрощування операційного поля при ТУР, обґрунтовані методи профілактики післяопераційних ускладнень. Отримані резуль-

тати дозволяють розширити показання для виконання ТУР у хворих на ДГПЗ.

**Ключові слова:** доброякісна гіперплазія передміхурової залози, трансуретральна резекція простати, декасан.

**Вступ.** Симультанна патологія нижніх сечових шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) трапляється більш ніж у 90 % чоловіків [1]. Супутня патологія (хронічний простатит та цистит) є чинниками, які збільшують післяопераційну "морбідність" та перебування хворого в стаціонарі при оперативному лікуванні ДГПЗ.

Наявність запальних явищ у передміхуровій залозі негативно впливає на тривалість та якість післяопераційної реабілітації [1]. Вважається, що поєднання ДГПЗ з явищами хронічного запалення передміхурової залози є досить частим явищем [1, 4], в окремих дослідженнях показано, що частота такої комбінації сягає 64 % [1]. За даними [1], хронічний простатит мав місце в 192 з 226 пацієнтів із проявами ДГПЗ. Доведено, що ліквідація активного запального процесу в простаті дозволяє знизити розвиток нагноєння ран, гострого орхоепідидиміту та пієлонефриту. Вважається, що прогностично доцільно проводити передопераційне лікування запалення передміхурової залози, проте досягнути її 100 % санації неможливо [1, 4].

Тому залишається актуальним питання лікування супутньої патології нижніх сечових шляхів і періопераційної антисептики [2, 3] при трансуретральній резекції простати.

**Мета дослідження.** Проаналізувати ефективність антисептика Декасан як іригаційної рідини в післяопераційному періоді трансуретральної резекції простати у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози з хронічним простатитом.

**Матеріал і методи.** Проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 242 хворих на ДГПЗ за період з 2008 по 2011 рік, яким виконано ТУР простати. Середній вік хворих становив 68,7±8,4 року. Пацієнтів розподілено на дві досліджувані групи: до першої групи увійшло 198 хворих, яким проводилась іригація сечового міхура 0,02 % розчином фурациліну; другу групу склали 44 пацієнти в яких у післяопераційному періоді як іригаційну рідину використано розчин Декасану. Всім пацієнтам проводили комплексне урологічне обстеження, яке включало оцінку

скарг хворих за шкалою IPSS, загальноклінічні методи, пальцеве ректальне дослідження, УЗД простати з визначенням кількості залишкової сечі. Операції проведені резектоскопом фірми "Karl Storz" № 27Сн із системою відеомоніторного контролю під епідуральною анестезією. При виконанні ТУР ДГПЗ малого та середнього розміру переважно використовували методику M.Barnes, а при великих ДГПЗ – методику R.Nesbit. Антибактеріальну терапію розпочинали за 1-2 доби до операції. У періопераційній антибіотикопрофілактиці використовували препарати групи фторхінолонів (левофлоксацин 500 мг внутрішньовенно 1 раз на добу).

**Результати дослідження та їх обговорення.** У 227 пацієнтів (93,80 %) із загальної кількості обстежених чоловіків в анамнезі виявлено хронічний простатит. При виконанні ТУР простати в 168 пацієнтів (69,42 %) виявлено вогнища гною, які найбільш часто розташовані на границі з периферичною зоною. Тобто, 69,42 % пацієнтів із ДГПЗ мали джерело хронічної інфекції, яке впливало на перебіг післяопераційної реабілітації хворого.

У 15 пацієнтів (6,19 %) із значним порушенням функціонального стану нирок у доопераційному періоді встановлювали уретральний катетер на термін від 7 до 12 діб і після нормалізації показників функції нирок та за відсутності гострої запальної реакції в сечовидільних шляхах виконували ТУР передміхурової залози з пролонгованою післяопераційною уретральною катетеризацією. В 11 пацієнтів з метою санації сечового міхура проводили інстиляції декасану 30 мл 1 раз на добу з експозицією розчину в сечовому міхурі 15-20 хв.

Середній об'єм передміхурової залози складав 66,9±18,6 см<sup>3</sup>. Парціальну ТУР (видалення 30-80 %) проведено в 56 %, з яких у більшості виконана субтотальна ТУР (видалення до 70-80 %), тотальна ТУР, або трансуретральна простатектомія (видалення 90-100 % тканини ДГПЗ) – у 44 %.

Відмічено, що кількість післяопераційних запальних ускладнень була меншою в осіб, яким проведено субтотальну ТУР, або трансуретральну простатектомію. Це можна пояснити тим, що при патоморфологічному дослідженні тканини проста-



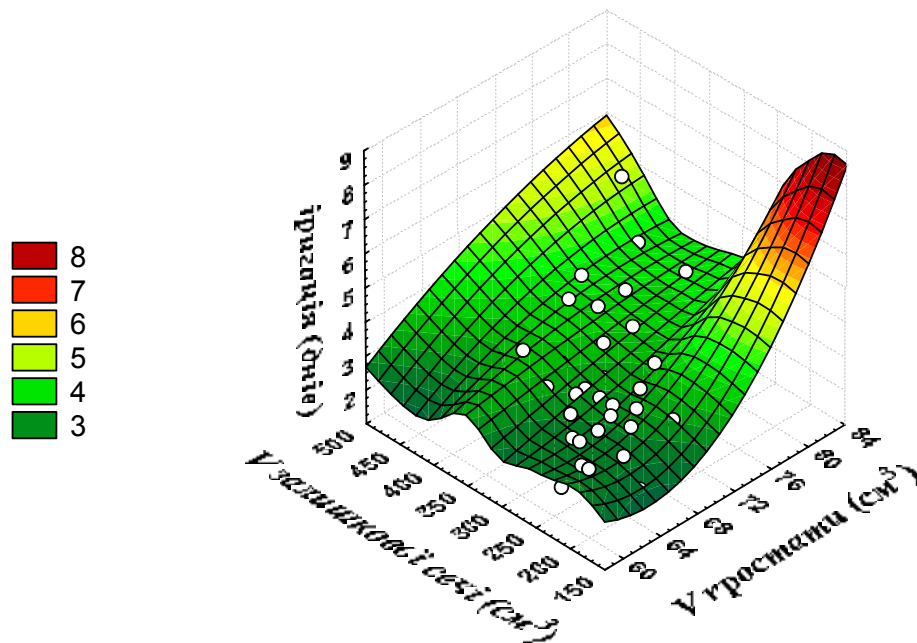


Рис. 1. Багатофакторний регресійний аналіз між об'ємом простати, об'ємом залишкової сечі та кількістю днів післяопераційної іригації сечового міхура в пацієнтів другої групи

ти та візуально під час виконання операції явища хронічного гнійно-калькульозного простатиту виявлялись у 69,42% пацієнтів і видалення максимального об'єму гіперплазованої тканини значно зменшувало небезпеку післяопераційного запалення залишених ділянок та ліквідувало джерело інфікування сечового міхура, нирок та уретри.

Багатофакторний регресійний аналіз між об'ємом простати, об'ємом залишкової сечі та кількістю днів післяопераційної іригації сечового міхура в пацієнтів другої групи демонструє тенденцію збільшення кількості днів післяопераційної іригації в осіб із більш вираженими змінами простати та сечового міхура (рис. 1).

Використання розчину Декасану (1:5 з дистильованою водою) як іригаційної рідини в пацієнтів другої групи після ТУР простати призвело до вірогідного ( $p < 0,05$ ) зменшення показників за шкалою IPSS та зменшення дизуричної симптоматики при зіставленні з першою групою. Ці дані ми пояснюємо санацією вогнищ хронічного простатиту, які виявлено під час ТУР передміхурової залози, що розташовані здебільшого в периферичній зоні.

На нашу думку, запальна реакція в прикапсулярній зоні та дизурична симптоматика мають прямий корелятивний зв'язок. Важливу патофізіологічну роль фіброзної капсули підкреслює те, що виникнення орхоепідимітів спостерігали після операцій, які супроводжувалися пошкодженням капсули простати. А також цікаве спостереження – післяопераційна дизурія більш виражена в осіб із позаміхуровим ростом ДГПЗ.

#### Висновки

1. У 69,42% пацієнтів із доброякісною гіперплазією простати виявлено джерело хронічної інфекції (хронічний гнійний простатит), яке впливало на перебіг післяопераційної реабілітації хворого.

2. В осіб із загостренням хронічного циститу рекомендовано передопераційну санацію сечового міхура шляхом інстиляції Декасану 30 мл 1 раз на добу з експозицією розчину в сечовому міхурі 15-20 хв.

3. При виявленому інтраопераційно хронічному гнійному простатиті як іригаційну рідину після ТУР простати рекомендовано розчин Декасану (1:5 з дистильованою водою).

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективними є подальші дослідження впливу пошкодження фіброзної капсули передміхурової залози на іритативну симптоматику в післяопераційному періоді.

#### Література

1. Кудрявцев Юрій Михайлович. Розробка методів збереження сексуальної функції після простатектомії з приводу доброякісної гіперплазії простати: автореферат дис. на здобуття наук. ст. канд. мед. наук: 14.01.06 / Інститут урології АМН України. – К., 2004. – С. 148.
2. Коновалов Е. П. Использование антисептика декасана в практике неотложной хирургии / Е.П. Коновалов, В.Н. Терлецкий, Н.И. Пляцук и др. // Клін. хірургія. – 2004. – № 9. – С. 18-20.
3. Ковальчук В. П. Результати експериментального і клінічного дослідження ефективності антисептичного препарату декасан / В.П. Ковальчук, М.І. Гуменюк, В.В. Бікміров // Вісн. Вінницького держ. мед. ун-ту. – 2002. – № 2. – С. 292-294.
4. Исаенко В. И. Структурные реакции слизистой оболочки мочевого пузыря при хроническом простатите и доброкачественной гиперплазии простаты / В.И. Исаенко, Н.А. Абдуллаев, М.М. Бобоев // Бюл. СО РАМН. – 2008. – № 6. – С. 151-155.

**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЕКАСАНА В КАЧЕСТВЕ  
ИРРИГАЦИОННОЙ ЖИДКОСТИ ПОСЛЕ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*А.С. Федорук, К.А. Владыченко*

**Резюме.** Проведен анализ 242 трансуретральных резекций (ТУР) доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Проанализированы особенности оперативной техники, ведения дооперационного и послеоперационного периодов. Предложен новый способ орошения операционного поля при ТУР, обоснованы методы профилактики послеоперационных осложнений. Полученные результаты позволяют расширить показания для выполнения ТУР у больных с ДГПЖ.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, трансуретральная резекция простаты, декасан.

**ANALYSIS OF THE EFFICACY OF USING DECASANUM AS AN IRRIGATION  
FLUID AFTER TRANSURETHRAL RESECTIONS OF THE PROSTATE**

*O.S. Fedoruk, K.A. Vladychenko*

**Abstract.** An analysis of 242 transurethral resections (TUR) for benign prostatic hyperplasia (BPH) has been made. The authors have evaluated the specific characteristics of the operative technique, preoperative and postoperative regimen management. A new method of irrigation of the operative field in case of TUR has been recommended, preventive methods of postoperative complications have been substantiated. The obtained findings make it possible to expand indications for the purpose of performing TUR in patients with BPH.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, transurethral prostatic resection, decasan.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ф.В. Гринчук

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 120-122

Надійшла до редакції 21.12.2011 року

© О.С. Федорук, К.А. Владыченко, 2012

**Симпозіум  
«Репродуктивне здоров'я нації»**

**25-26 жовтня 2012 року  
м. Чернівці**

Адреса оргкомітету:

Буковинський державний медичний університет МОЗ України  
Театральна площа, 2,  
м. Чернівці, 58002  
тел. (0372) 52-30-56, (050) 511-63-33  
E-mail: akusherstvo1@bsmu.edu.ua

УДК 577.17-616.31-008.8-053.71

В.Ю. Цубер, Ю.Ш. Кадамов

## СТРЕС-ІНДУКОВАНА ЗМІНА ВМІСТУ КОРТИЗОЛУ В РОТОВІЙ РІДИНІ МОЛОДИХ ЛЮДЕЙ ЯК ПОКАЗНИК ДЕЗАДАПТАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ

ДВНЗ „Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

**Резюме.** Досліджено вплив психоемоційного напруження на вміст кортизолу в ротовій рідині молодих людей залежно від статі. Досліджено відмінності кореляційних зв'язків між показниками тривожності та змі-

нами вмісту кортизолу в ротовій рідині чоловіків та жінок.

**Ключові слова:** психоемоційний стрес, стать, ротова рідина, кортизол.

**Вступ.** Психоемоційний стрес є одним із факторів ризику розвитку найбільш розповсюджених неінфекційних захворювань. Загальна реакція організму на стресорні чинники направлена на адаптацію до зміни умов існування та підтримання гомеостазу. Однак надмірна активація неспецифічних механізмів адаптації призводить до зниження стійкості організму до патогенних чинників та до розвитку «хвороб адаптації» [8]. Стресорна реакція регулюється двома нейроендокринними осями: симпато-адреналовою (САС) та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничковою (ГГНС). Обидві стресреалізуючі системи впливають на значний діапазон метаболічних змін та фізіологічних функцій.

Кортизол є головним стресреалізуючим гормоном, який ГГНС продукує у відповідь на дію стресорних чинників. Концентрація кортизолу в плазмі крові та в ротовій рідині є важливим показником інтенсивності психоемоційного напруження. Високий базальний рівень кортизолу в ротовій рідині асоціюється з хронічним стресом і психосоматичними розладами, зокрема, клінічною депресією, при цьому концентрація кортизолу позитивно корелює з їх вираженістю [7]. Доведено, що психосоціальний стрес, в якому суб'єкт отримує соціальну оцінку, а також не має можливості достатнього контролю над подіями, характеризується найбільшим підвищенням вмісту кортизолу та найтривалішим часом повернення до вихідного рівня [4]. Секреція кортизолу у відповідь на психоемоційний стрес залежить від багатьох чинників, однак не існує одностайної точки зору щодо наявності гендерних відмінностей стосовно активації ГГНС [4, 6].

Відомо, що чоловіки та жінки відрізняються проявами реактивності у відповідь на стресорні чинники, наприклад, при запам'ятовуванні емоційно насиченої інформації [10]. Kirschbaum і співав. [5] продемонстрували, що у чоловіків спостерігається більш виражена реакція ГГНС на дію психосоціального стресу, при якій концентрація кортизолу в ротовій рідині збільшувалась на 200-400 % порівняно з вихідною концентрацією, тоді як у жінок спостерігалось підвищення всього на 50-150 % [5]. Van Stegeren та співавтори спостерігали в чоловіків вищу концентрацію

кортизолу порівняно з жінками як у безстресовому стані, так і у відповідь на психоемоційний стрес [10]. Також припускають, що певні види психосоціальних стресорів неоднаково впливають на вираженість стресорної реакції в осіб різних статей. Так, у чоловіків спостерігалось більш значне підвищення кортизолу в ротовій рідині у відповідь на завдання, що вимагало демонстрації знань та умінь (вирішення математичних завдань), тоді як жінки більш виражено реагували на стрес, пов'язаний із соціальним відторгненням [9]. Однак мета-аналіз досліджень впливу статі на стресорну реакцію ГГНС не виявив гендерно зумовлених відмінностей [4].

**Мета дослідження.** Визначити гендерні відмінності вмісту кортизолу в ротовій рідині молодих людей за умов психоемоційного стресу.

**Матеріал і методи.** Обстежено 22 (9 чоловіків, 13 жінок) молоді особи (студенти ВНЗ) віком 18-22 роки, які не курили, мали відмінний стан зубів, добру гігієну порожнини рота, не вживали ніяких медичних препаратів та не відчували симптомів застуди на час дослідження. Всі обстежені підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Контрольну групу склали молоді люди в стані відносного спокою (за два тижні до складання іспиту), дослідну групу склали ті ж молоді люди, обстеження яких проводили повторно безпосередньо перед складанням екзамену, тобто в стані психоемоційного напруження. Для оцінки ситуативної та особистісної тривожності використовували опитувальник Спілбергера-Ханіна, який заповнювали в контрольній та дослідній групі безпосередньо перед забором ротової рідини [2].

Для оцінки інтенсивності стресорної реакції в обстежених осіб визначали вміст кортизолу в нестимульованій ротовій рідині методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-набору фірми Алкор-Біо (Росія).

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS 17.0 для Windows. Перед аналізом дані перевірili на наявність нормального розподілу за допомогою тесту Колмогорова-Смирнова. Наявність відмінностей між досліджуваними показниками оцінювали за допомогою t критерію Стьюдента. Кореляційний аналіз проводили з використанням кое-

Таблиця

Кореляційний зв'язок між концентрацією кортизолу в роговій рідині за умов відносного спокою та психоемційного стресу з показниками ситуативної та особистісної тривожності залежно від статі

Вміст кортизолу	Кортизол <i>спокій</i>	Кортизол <i>спокій</i>	Кортизол <i>спокій</i>	Кортизол <i>спокій</i>	Кортизол <i>спокій</i>	Кортизол <i>спокій</i>	Кортизол <i>спокій</i>	Кортизол <i>спокій</i>	Кортизол <i>спокій</i>	Кортизол <i>спокій</i>	$\frac{КОРТ_{спрес} - КОРТ_{спокій}}{КОРТ_{спокій}} \times 100\%$	$\frac{КОРТ_{спрес} - КОРТ_{спокій}}{КОРТ_{спокій}} \times 100\%$	$\frac{КОРТ_{спрес} - КОРТ_{спокій}}{КОРТ_{спокій}} \times 100\%$
Показник СТ/ОТ	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Жінки
СТ <i>спокій</i>													
СТ <i>спрес</i>						+0,515				+0,752**			+0,730**
ОТ <i>спокій</i>													
ОТ <i>спрес</i>										+0,881***			+0,806***
$\Delta СТ$ (СТ <i>спрес</i> - СТ <i>спокій</i> )										+0,735*			+0,775**
$\frac{СТ_{спрес} - СТ_{спокій}}{СТ_{спокій}} \times 100\%$										+0,738*			+0,820**
										+0,802**			+0,684**

Примітка. 1) \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; 2) СТ *спокій* - показник ситуативної тривожності за умов відносного спокою; СТ *спрес* - показник ситуативної тривожності за умов психоемційного стресу; ОТ *спокій* - показник особистісної тривожності за умов відносного спокою; ОТ *спрес* - показник особистісної тривожності за умов психоемційного стресу;  $\Delta СТ$  - різниця між показниками ситуативної тривожності у стані спокою та за умов стресу;  $\% \Delta СТ$  - відносна різниця між показниками ситуативної тривожності

фіцієнта кореляції г Пірсона. Для аналізу гендерних відмінностей обстежених осіб використовували U-тест Манна-Уїтні [3]. Критичний рівень значимості в дослідженні приймали рівним 0,05.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Рівень кортизолу в слині є об'єктивним критерієм проявів стресорної реакції, оскільки відображає концентрацію в плазмі активної форми гормону, не зв'язаної з білком [1]. Нами встановлено, що концентрація кортизолу в ротовій рідині молодих людей достовірно збільшилася під впливом психоемоційного стресу. У стані відносного спокою концентрація кортизолу складала  $15,37 \pm 6,47$  нмоль/л, за умов психоемоційного стресу концентрація кортизолу підвищилася на 47,4 % і складала  $22,65 \pm 15,10$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Ситуативна тривожність (СТ) у даній групі під впливом психоемоційного напруження достовірно зросла на 46,56 % порівняно з вихідним рівнем ( $ST_{\text{спокій}} = 39,95 \pm 7,65$ ;  $ST_{\text{стрес}} = 58,55 \pm 14,12$ ;  $p < 0,001$ ). При цьому особистісна тривожність (ОТ) також достовірно зросла на 7,52 % ( $OT_{\text{спокій}} = 38,68 \pm 8,21$ ;  $OT_{\text{стрес}} = 41,59 \pm 10,53$ ;  $p < 0,05$ ).

У стані відносного спокою не виявлено відмінностей у ситуативній тривожності у чоловіків та жінок ( $37,11 \pm 8,19$  у.о. та  $41,92 \pm 6,88$  у.о. відповідно;  $p > 0,05$ ). Під впливом психоемоційного стресу цей показник зріс в осіб обох статей, але значимих відмінностей залежно від статі не спостерігалось (чоловіки –  $57,44 \pm 13,84$  у.о.; жінки –  $59,31 \pm 14,82$  у.о.;  $p > 0,05$ ). Проте особистісна тривожність у жінок була більшою як у стані відносного спокою (чоловіки –  $33,78 \pm 4,24$  у.о.; жінки –  $41,33 \pm 8,43$  у.о.,  $p < 0,05$ ), так і на тлі психоемоційного напруження (чоловіки –  $34,89 \pm 5,35$ ; жінки –  $46,23 \pm 10,86$  у.о.;  $p < 0,01$ ).

Концентрація кортизолу в ротовій рідині не відрізнялась у чоловіків та жінок як в умовах відносного спокою (чоловіки –  $17,72 \pm 10,25$  нмоль/л; жінки  $17,26 \pm 8,73$  нмоль/л;  $p > 0,05$ ), так і під впливом психоемоційного напруження (чоловіки –  $22,08 \pm 8,67$ ; жінки –  $21,59 \pm 18,04$  нмоль/л;  $p > 0,05$ ). Отже, загалом гендерні особливості обстежених молодих людей суттєво не впливають на секрецію слинними залозами кортизолу та прояви ситуативної тривожності. Однак у чоловіків та жінок спостерігалися відмінності взаємозв'язків ступеня підвищення вмісту кортизолу в ротовій рідині та показників ситуативної та особистісної тривожності.

У жінок, на відміну від чоловіків, у стані психоемоційного напруження спостерігається високо значимий достовірний позитивний кореляційний зв'язок показників особистісної тривожності ( $OT_{\text{стрес}}$ ) з вмістом кортизолу в ротовій рідині (Кортизол  $_{\text{стрес}}$ ) ( $r = +0,738$ ;  $p < 0,01$ ), а також з абсолютною  $\Delta$  Кортизол ( $Кортизол_{\text{стрес}} - Кортизол_{\text{спокій}}$ ) та відносною зміною вмісту кортизолу  $\% \Delta$  Кортизол ( $[(КОРТ_{\text{стрес}} - КОРТ_{\text{спокій}}) / КОРТ_{\text{спокій}}] \times 100\%$ ) між станом спокою та станом психоемоційного напруження ( $r = +0,881$ ;  $p < 0,001$ ,  $r = +0,806$ ;  $p < 0,001$  відповідно) (табл.). За цих

умов лише в жінок спостерігався виражений позитивний кореляційний зв'язок показників ситуативної тривожності ( $СТ_{\text{стрес}}$ ) з вмістом кортизолу в ротовій рідині (Кортизол  $_{\text{стрес}}$ ) ( $r = +0,515$ ;  $p > 0,05$ ), а також із ступенем активації його секреції при стресі ( $\Delta$  Кортизол =  $Кортизол_{\text{стрес}} - Кортизол_{\text{спокій}}$ ) та відносною зміною вмісту кортизолу ( $\% \Delta$  Кортизол =  $[(КОРТ_{\text{стрес}} - КОРТ_{\text{спокій}}) / КОРТ_{\text{спокій}}] \times 100\%$ ) ( $r = +0,752$ ;  $p < 0,01$  та  $r = +0,730$ ;  $p < 0,01$  відповідно).

У чоловіків такої закономірності не спостерігалось. Однак виявлені достовірні позитивні кореляції зміни показників ситуативної тривожності  $\Delta$  СТ ( $СТ_{\text{стрес}} - СТ_{\text{спокій}}$ ) зі зміною вмісту кортизолу в ротовій рідині  $\Delta$  Кортизол (Кортизол  $_{\text{стрес}} - Кортизол_{\text{спокій}}$ ) як у чоловіків ( $r = +0,738$ ;  $p < 0,05$ ), так і в жінок ( $r = +0,735$ ;  $p < 0,05$ ). Аналогічні за направленістю та силою позитивні кореляції виявлені між зміною показників ситуативної тривожності  $\Delta$  СТ ( $СТ_{\text{стрес}} - СТ_{\text{спокій}}$ ) та відносною зміною вмісту кортизолу в ротовій рідині  $\% \Delta$  Кортизол ( $[(КОРТ_{\text{стрес}} - КОРТ_{\text{спокій}}) / КОРТ_{\text{спокій}}] \times 100\%$ ) (у чоловіків –  $r = +0,768$ ;  $p < 0,05$ , у жінок –  $r = +0,775$ ;  $p < 0,01$ ). Подібний кореляційний зв'язок спостерігався між відносною зміною показників ситуативної тривожності  $\% \Delta$  СТ ( $[(СТ_{\text{стрес}} - СТ_{\text{спокій}}) / СТ_{\text{спокій}}] \times 100\%$ ) та зміною вмісту кортизолу  $\Delta$  Кортизол ( $Кортизол_{\text{стрес}} - Кортизол_{\text{спокій}}$ ) (у чоловіків –  $r = +0,802$ ;  $p < 0,01$ ; у жінок –  $r = +0,636$ ;  $p < 0,05$ ), а також між цим показником та відносною зміною вмісту кортизолу  $\% \Delta$  Кортизол ( $[(КОРТ_{\text{стрес}} - КОРТ_{\text{спокій}}) / КОРТ_{\text{спокій}}] \times 100\%$ ) (у чоловіків –  $r = +0,820$ ;  $p < 0,01$ ; у жінок  $r = +0,684$ ;  $p < 0,05$ ). Отримані дані свідчать, що в чоловіків цей зв'язок значно виражений, ніж у жінок.

Отже, лише в жінок концентрація кортизолу в ротовій рідині в стані психоемоційного напруження виражено позитивно пов'язана як із показниками ОТ та СТ, так і з вираженістю стресорної активації ситуативної тривожності. В осіб обох статей спостерігався паралелізм зростання концентрації кортизолу та показників ситуаційної тривожності під впливом психоемоційного стресу, але в жінок спостерігалася більша кількість кореляційних зв'язків між зміною вмісту кортизолу та показниками тривожності. Всього в жінок виявлено 12 достовірно виражених кореляційних зв'язків із 24 досліджуваних можливих кореляцій, а в чоловіків – всього 5 кореляційних зв'язків (табл.).

#### Висновки

1. Психоемоційний стрес викликає зростання вмісту кортизолу в ротовій рідині молодих людей обох статей.
2. Як у стані відносного спокою, так і в умовах психоемоційного стресу не спостерігалось гендерних відмінностей концентрації кортизолу в ротовій рідині.
3. Як у чоловіків, так і в жінок спостерігався значний достовірний позитивний зв'язок між зміною показників ситуативної тривожності та

ступенем підвищення вмісту кортизолу в ротовій рідині за умов психоемоційного напруження.

4. Зростання ініційованої психоемоційним стресом не лише ситуативної, але й особистісної тривожності, а також більша кількість та вираженість кореляцій між показниками тривожності та вмістом кортизолу в ротовій рідині в жінок може свідчити про більш виражений рівень стресу в жінок порівняно з чоловіками.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення гендерних відмінностей реакції на психоемоційний стрес необхідне для поглиблення розуміння впливу особистісних чинників на стрес-реактивність організму.

#### Література

1. Денисов А.Б. Слюнные железы. Слюна / Аркадий Борисович Денисов. – М.: Из-во РАМН, 2003. – 136 с.
2. Елисеєв О.П. Практикум по психологии личности / О.П. Елисеєв. – СПб.: Питер, 2006. – 512 с.
3. De Muth J.E. Basic statistics and pharmaceutical statistical applications / J.E. De Muth. – New York – Basel: Marcel Dekker, Inc., 1999. – 596 p.
4. Dickerson S.S. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research / S.S. Dickerson, M.E. Kemeni // Psychological Bulletin. – 2004. – Vol. 130, № 3. – P. 355-391.
5. Kirschbaum C. Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress / C. Kirschbaum, S. Wuest, D. Hellhammer // Psychosomatic Medicine. – 1992. – Vol. 54. – P. 648-657.
6. Kudielka B.M. Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge / B.M. Kudielka, D.H. Hellhammer, S. Wuest // Psychoneuroendocrinology. – 2009. – Vol. 34. – P. 2-18.
7. Increasing correlations between personality traits and cortisol stress responses obtained by data aggregation / J.C. Pruessner, J. Gaab, D.H. Hellhammer [et al.] // Psychoneuroendocrinology. – 1997. – Vol. 22. – P. 615-625.
8. Selye H. The evolution of the stress concept / H. Selye // Am. Scientist. – 1973. – Vol. 61, № 6. – P. 692-699.
9. Stroud L.R. Sex differences in stress responses: social rejection versus achievement stress / L.R. Stroud, P. Salovey, E.S. Epel // Biological Psychiatry. – 2002. – Vol. 52. – P. 318-327.
10. Van Stegeren A.H. Salivary alpha amylase and cortisol responses to different stress tasks: Impact of sex / A.H. van Stegeren, O.T. Wolf, M. Kindt // Intern. J. of Psychophysiology. – 2008. – Vol. 69. – P. 33-40.

### СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЕ ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КОРТИЗОЛА В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ДЕЗАДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

*В.Ю. Цубер, Ю.Ш. Кадамов*

**Резюме.** Исследовано влияние психоэмоционального напряжения на содержание кортизола в ротовой жидкости молодых людей в зависимости от пола. Исследованы отличия корреляционных связей между показателями тревожности и изменениями содержания кортизола в ротовой жидкости мужчин и женщин.

**Ключевые слова:** психоэмоциональный стресс, пол, ротовая жидкость, кортизол.

### STRESS-INDUCED CHANGE OF THE CORTISOL CONTENT IN THE ORAL FLUID OF YOUNG PEOPLE AS A MARKER OF THE ORGANISM'S DISADJUSTMENT, DEPENDING ON THE GENDER

*V.Y. Tsuber, Y.S. Kadamow*

**Abstract.** The effect of psychoemotional stress on the cortisol content in the oral fluid of young people, depending on gender have been studied. Differences of correlations between the parameters of anxiety and alterations of the cortisol content in the oral fluid of men and women have been examined.

**Key words:** psychoemotional stress, gender, whole saliva, cortisol.

Ukrainian Medical Stomatological Academy (Poltava)

Рецензент – доц. І.В. Геруш

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 123-126

Надійшла до редакції 19.01.2012 року

УДК 616.37-002:577.121.4

В.В. Шевчук

**ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ,  
АСОЦІЙОВАНИЙ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У роботі проведено аналіз якості життя у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від фенотипу метаболічного синдрому за допомогою опитувальника SF-36 та виявлено, що метаболічний синдром обтяжує перебіг неалкогольного стеатогепатиту за показниками фізичного та психічного компонентів

здоров'я. Також обґрунтовано доцільність корекції виявлених порушень за допомогою додавання тивортину до базисної терапії.

**Ключові слова:** якість життя, неалкогольний стеатогепатит, метаболічний синдром, тивортин.

**Вступ.** Якість життя (ЯЖ) є інтегральним поняттям, що дозволяє провести глибокий аналіз фізіологічних, психологічних, емоційних і соціальних проблем людини, кінцевим завданням яких є досягнення ефективнішого життя пацієнтів зі збереженням ними працездатності й гарного самопочуття [3, 4]. Оцінка якості життя (ЯЖ) як інтегрального показника фізичного, соціального, емоційного та психологічного функціонування хворого стала невід'ємним елементом сучасних комплексних рандомізованих досліджень у різних галузях медицини [1, 5]. Це об'єктивний показник, заснований на суб'єктивному сприйнятті, який характеризує різницю між очікуваннями пацієнта і його досягненнями. Чим менше виражені ці відмінності, тим вища якість життя [5].

Отже, ЯЖ визнана важливою частиною комплексного аналізу нових методів діагностики, лікування, профілактики, якості лікування та надання медичної допомоги [6].

На теперішній час недостатньо проаналізовані перебіг неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на тлі метаболічного синдрому (МС), а також збільшення тривалості життя хворих [2]. Водночас відсутні дані щодо ЯЖ у хворих із поєднаним перебігом цих поширених захворювань. Важливість цього аналізу доводить і те, що саме покращання стану здоров'я пацієнтів, регрес клінічних проявів захворювання, підвищення функціональних показників, максимальне наближення ЯЖ хворого до рівня здорової людини є основними завданнями лікування будь-якої патології.

**Мета дослідження.** Вивчити ЯЖ у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від фенотипу метаболічного синдрому.

**Матеріал і методи.** Обстежено 128 хворих на неалкогольний стеатогепатит, асоційований із метаболічним синдромом. При цьому в 48 осіб (І група) наявним було класичне поєднання ознак метаболічного синдрому (артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія (ДЛП), абдомінальне ожиріння (АО), порушення толерантності до глюкози/інсулін незалежний цукровий діабет (ЦД)), у 29 осіб (ІІ група) спостерігалися АГ+ АО+ПТГ/ЦД 2-го типу без дисліпідемії, у 14 осіб (ІІІ група) НАСГ розвинувся на тлі метаболічного синдрому без ожиріння (АГ+ДЛП+ПТГ/ЦД 2-го типу), у 37

осіб (ІV група) НАСГ проходив на тлі відсутності порушення толерантності до глюкози (АГ, ДЛП, АО). Контрольну групу (V група) склали 34 практично здорових особи (ПЗО).

Згідно з принципами доказової медицини з метою проведення дослідження ефективності та порівняння запропонованих програм лікування була проведена рандомізація групи хворих на чотири групи.

Пацієнтам першої (основної) групи (група І-ІІ А) - 24 хворих на НАСГ, асоційований з класичним МС і 15 хворих на НАСГ, асоційований з МС без дисліпідемії – фенотип АГ+АО+ПТГ/ЦД 2-го типу, які отримували, крім стандартної базисної терапії, на першому етапі лікування препарат Тивортин® (L-аргініну гідрохлорид) по 100 мл в/в крапельно 1 раз на добу плюс Тивортину аспаратат® per os по 20 мл 2 рази на добу – 10 днів із подальшим прийомом Тивортину аспаратату® по 20 мл 2 рази на добу упродовж трьох місяців.

Оцінка ЯЖ проводилась за допомогою української версії опитувальника Medical Outcomes Study Short Form 36 (MOS SF-36), який хворі заповнювали власноруч. Опитувальник SF-36 [5] складається з 36 питань, розподілених на 8 шкал: фізичне функціонування (ФФ), рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (РФ), інтенсивність болю (ІБ), загальний стан здоров'я (ЗЗ), життєва активність (ЖА), соціальне функціонування (СФ), рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (РЕ) та психічне здоров'я (ПЗ). Результати отримують у вигляді оцінок у балах за 8 шкалами та двома категоріями (фізичний компонент здоров'я (ФКЗ) та психічний (ПКЗ)). Показники кожної шкали варіюють від 1 до 100, де 100 представляє повне здоров'я [6].

Статистичний аналіз отриманих даних проводився з використанням програми Statistica 6,0. Дані оцінок за шкалою SF-36 представлені згідно з методичними вказівками до підрахунку даного опитувальника.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналізуючи показники ЯЖ, встановлено (табл. 1), що фізичне функціонування у хворих на НАСГ, поєднаний з ПТГ складає  $85,71 \pm 0,86$  бала, перевищуючи відповідний рівень його у хворих на НАСГ, поєднаний із класичним МС ( $48,35 \pm 2,30$  бала) та у хворих на НАСГ, поєдна-

Таблиця 1

## Показники якості життя у хворих на неалкогольний стеатогепатит, асоційований із метаболічним синдромом за опитувальником SF-36 (M±m)

Показники	НАСГ+ класичний МС (I група) n=48	НАСГ+АГ+АО+ПТГ/ЦД 2-го типу (II група) n=29	НАСГ+АГ+ДЛП+ПТГ/ЦД 2-го типу (III група) n=14	НАСГ+АГ+ДЛП+АО (IV група) n=37	ПЗО n=34
фізичне функціонування	48,35±2,30 */**/**	51,31±2,01 */**	68,32±1,61 */**	85,71±0,86*	98,00±1,12
рольове функціонування, обумовлене фізичним станом	16,18±3,29 */**/**	23,57±1,34 */**	49,37±2,95*	46,87±4,13*	92,00±3,80
інтенсивність болю	60,52±1,76 */**/**	65,67±3,28 */**	76,63±2,08 */**	80,57±3,55*	100
загальний стан здоров'я	28,35±0,96 */**/**	28,11±0,96 */**	38,39±1,56 */**	45,97±1,07*	88,10±2,60
життєва активність	23,22±1,98 */**/**	36,00±1,98 *	46,61±1,00 *	44,05±1,65*	70,50±1,54
соціальне функціонування	48,96±2,96 */**/**	60,45±1,98 */**	72,07±1,00 */**	86,94±1,73*	98,75±0,86
рольове функціонування, обумовлене емоційним станом	32,61±3,74 */**/**	40,87±2,35 */**	59,90±4,98*	59,00±5,30*	78,67±5,97
психічне здоров'я	33,02±2,04 */**/**	44,53±1,94	51,53±1,17 */**	58,67±1,46*	76,80±1,30
Інтегральні показники якості життя					
Фізичний компонент здоров'я	33,02±2,04 */**/**	36,72±1,59*	44,78±0,55*	46,04±0,52*	60,39±0,58
Психічний компонент здоров'я	31,81±1,16 */**/**	30,15±0,99*	43,10±0,95*	41,15±0,83*	51,10±0,87

Примітка.\* зміни достовірні порівняно з показниками у ПЗО (p<0,05);\*\* зміни достовірні порівняно з показниками у хворих на НАСГ без ПТГ (p<0,05); \*\*\* зміни достовірні порівняно з показниками у хворих на НАСГ+Європейський МС (p<0,05)

ний із «Європейським варіантом» МС (68,32±1,61 бала), водночас воно є нижчим від показників у групі практично здорових осіб (98,00±1,12 бала). Зниження показника ФФ відбувається за рахунок зниження фізичної сили та активності в обстежених пацієнтів.

Повсякденна життєдіяльність (РФ) також страждала у групах обстежених пацієнтів і склала 46,87±4,13 бала, 49,37±2,95 бала та 16,18±3,29 бала у групах I, III та IV відповідно на противагу показникам у практично здорових осіб (92,00±3,8 бала, p<0,05). Отже, НАСГ імовірно утруднює виконання повсякденних справ хворими, особливо за поєднання з класичним МС.

Показник ІБ у групі I становив 80,57±3,55 бала, у групі III - 76,63±2,08 бала та у групі IV - 77,59±1,67 бала. Це свідчить про те, що біль не спричиняє особливого дискомфорту у хворих на НАСГ, поєднаний із МС.

Загальний стан свого здоров'я хворі I групи оцінили значно нижче (28,35±0,96 бала, p<0,05), ніж хворі групи IV (45,97±1,07 бала), групи III (38,39±1,56 бала) та практично здорові особи (88,10±2,6 бала).

Життєва активність виявилась зниженою порівняно з ПЗО (70,5±1,54 бала) у всіх групах

хворих, і склала 44,05±1,65 бала, 46,61±1,00 бала та 23,22±1,98 бала у IV, III та I групах відповідно, що відображає суб'єктивні відчуття опитуваного щодо енергійності та жвавості упродовж останніх чотирьох тижнів та вказує на найнижчий рівень життєвої активності у хворих I групи.

Соціальне функціонування (обмеження соціальної активності хворого захворюванням щодо можливості зустрічей із рідними, друзями) складає 86,94±1,73 бала – у групі IV, 72,07±1,00 бала – у групі III, 48,96±2,96 бала – у групі I та 98,75±0,86 бала – у групі ПЗО (p<0,05). Отже, поєднання НАСГ та класичного МС найістотніше обмежує соціальну активність людини.

Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом, склало 32,61±3,74 бала за НАСГ, асоційованого з класичним МС, 59,00±5,30 бала за НАСГ, асоційованого з «європейським варіантом» МС, 59,90±4,98 за НАСГ, асоційованого з ПТГ та 76,67±5,97 бала – у групі ПЗО (p<0,05). Емоційна сфера відіграє важливу роль у житті людини і впливає на виконання нею повсякденних справ.

Подібні відмінності спостерігалися при оцінці показника психічного здоров'я, що в групі IV склав 58,67±1,46 бала, у групі III – 51,53±1,17, у групі I – 33,02±2,04 бала та в ПЗО – 74,8±1,3 ба-



Таблиця 2

## Показники якості життя у хворих на неалкогольний стеатогепатит, асоційований із метаболічним синдромом за опитувальником SF-36 у динаміці лікування (M±m)

Показники	Групи обстежених								V група (n=34)
	I-IIA група (n=39)		I-IB група (n=38)		III-IVA група (n=26)		III-IVB група (n=25)		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Фізичне функціонування	48,35± 3,67	56,4± 3,10 **/**/**	48,95± 2,30	50,47± 2,81 **/**/**	68,32± 1,61	78,3± 3,20 **/**/**	68,45 ±1,67	71,23± 2,26 **/**/**	98,00± 1,12
Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом	16,76± 3,29	22,12± 3,80 **/**/**	16,18± 2,54	19,11± 2,82 **/**/**	49,37± 2,95	56,4± 3,70 */ **/**/**	49,57 ±2,67	53,4± 3,67 **/**/**	92,0 ±3,80
Інтенсивність болю	78,0± 2,17	85,4±3,21 **/**/** ***	77,59± 1,67	80,4± 1,29 **/**/**	76,47± 2,34	83,83 ±2,42 **/**/** ***	76,63 ±2,08	79,82± 4,40 **/**/**	100
Загальний стан здоров'я	28,35± 0,96	35,54±2,90 **/**/** ***	28,78± 2,16	30,5± 1,92 **/**/**	38,39± 1,56	46,62 ±4,80 **/**/** ***	38,39 ±1,56	43,54± 2,38 **/**/**	88,10± 2,60
Життєва активність	23,22± 1,98	34,25± 2,70 **/**/**	23,98± 1,54	30,23± 1,78 **/**/**	46,63± 1,45	55,5± 3,60 */ **/**/**	46,61 ±2,01	49,12± 2,60 **/**/**	70,50± 1,54
Соціальне функціонування	48,67± 2,06	56,5± 3,10 **/**/**	48,96± 2,96	52,45± 1,12 **/**/**	72,07± 1,45	83,81 ± 4,90 */ **/**/**	72,34 ±1,00	76,54± 2,56 **/**/**	98,75± 0,86
Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом	32,69± 2,14	43,3± 2,40 **/**/**	32,61± 3,74	38,32± 3,42 **/**/**	59,54± 4,98	68,4± 3,60 */ **/**/**	59,90 ±3,78	62,32± 2,60 **/**/**	78,67± 5,97
Психічне здоров'я	33,92± 3,21	45,8± 3,70 **/**/**	33,02± 2,04	36,98± 2,73 **/**/**	51,53± 2,18	59,13 ±3,80 **/**/** ***	51,60 ±1,17	54,12± 2,40 **/**/**	76,80± 1,30
Інтегральні показники якості життя									
Фізичний компонент здоров'я	36,42± 0,85 **/**/** ***	46,52± 2,19 **/**/** ***	36,82± 1,55 **/**/** ***	40,53± 2,32 */ **/**/** ***	44,78± 1,59*	52,3± 2,85 */ **/**/** ***	44,99 ± 0,55*	48,11± 1,81 **/**/** ***	60,39± 0,58
Психічний компонент здоров'я	31,81± 2,17 **/**/**	42,92± 1,92 **/**/** ***	31,62± 1,16 **/**/**	36,59± 1,59 */ **/**/**	43,19± 0,95*	54,61 ± 2,37 */ **/**/**	43,10 ± 2,12*	49,62± 1,39 */ **/**/**	51,10± 0,87

Примітка. \* – відмінності вірогідні (p<0,05) між показниками I-IIA та V, I-IB та V, III-IVA та V, III-IVB та V груп; \*\* – відмінності вірогідні (p<0,05) до та після лікування

ла. Найістотніше зниження показників психічного здоров'я у хворих на НАСГ, асоційованого з класичним МС, може зумовлюватися схильністю до депресії, тривоги, хвилювання.

Інтегральні показники ФКЗ та ПКЗ статистично вірогідно (p<0,05) різнилися у всіх чотирьох групах обстежених та свідчили про найгірший

стан фізичного та психічного компонента здоров'я у групі з поєднанням НАСГ та класичного МС (рис.).

Згідно з даними опитувальника SF-36 виявлено найвищі інтегральні показники фізичного компонента здоров'я та психічного компонента здоров'я у хворих, які додатково до базисної те-

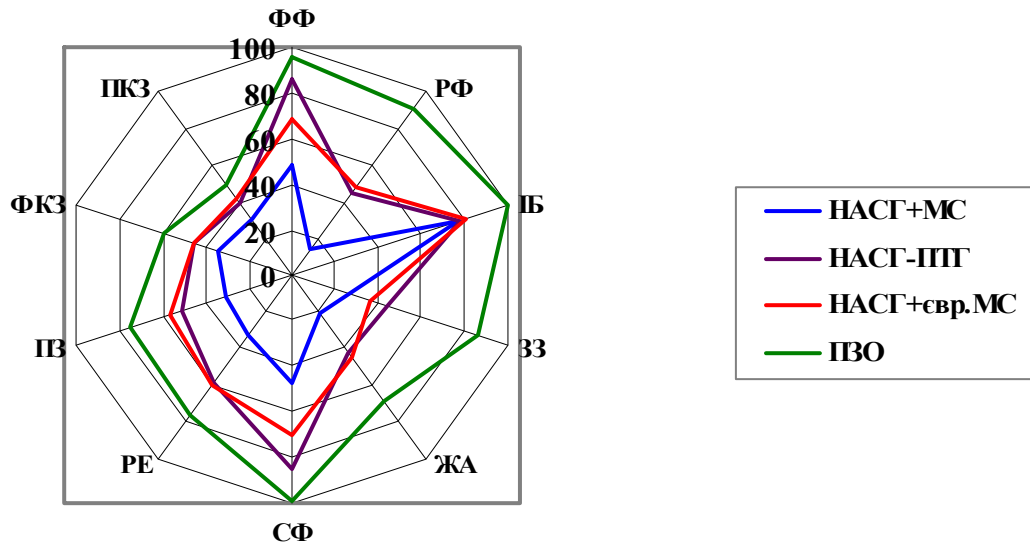


Рис. Показники якості життя у хворих на неалкогольний стеатогепатит, асоційований із метаболічним синдромом, згідно з опитувальником SF-36

рапії отримували Тивортин парентерально та Тивортину аспартат перорально.

Слід зазначити, що найбільш виражене покращання показників ФС та ПС після лікування спостерігалось в I-ІІА, III-IVА групі (табл.2). Зокрема, у пацієнтів I-ІІА групи після лікування ФС складав  $46,52 \pm 2,19$  у.о. [ $42,2-57,6$ ], що вірогідно ( $p < 0,05$ ) вище на 14,8 %, ніж у I-ІІБ групі ( $40,53 \pm 2,32$  у.о. [ $36,5-44,3$ ]). А в пацієнтів групи III-IVА був на 18,3 % вищим, ніж у III-IVБ групі ( $48,11 \pm 1,81$  у.о. [ $44,6-50,2$ ]). Встановлено, що найбільше зростання ПС також визначалося в пацієнтів I-ІІА, III-IVА груп і було вірогідно ( $p < 0,05$ ) вище, ніж у пацієнтів I-ІІБ, III-IVБ груп відповідно.

#### Висновки

1. Метаболічний синдром обтяжує перебіг неалкогольного стеатогепатиту, що відображається в низьких балах інтегральних показників якості життя – фізичного та психічного компонентів здоров'я за опитувальником SF-36. Найбільш виражені зміни виявлено за наявності класичного метаболічного синдрому, поєднаного з неалкогольним стеатогепатитом.

2. Оскільки опитувальник SF-36 достовірно відображає стан фізичного та психічного здоров'я людини, базуючись на глибокому аналізі фізіологічних, психологічних, емоційних і соціальних проблем людини, він може бути орієнтиром для корекції базисної терапії хворих на неалкогольний стеатогепатит, асоційований із метаболічним синдромом, будь-якого віку.

**Перспективи подальших досліджень.** Додільно вивчити вплив запропонованого лікування

на патогенетичні ланки поєднаного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та метаболічного синдрому.

#### Література

1. Clarke P. Quality of life following stroke: negotiating disability, identity and resources / P. Clarke, S.E. Black // J. of Applied Gerontology. – 2005. – Vol. 24, № 4. – P. 319-336.
2. Колесникова Е.В. Эндокринные заболевания и патология органов пищеварения / Е.В. Колесникова // Мистецтво лікування. – 2006. – № 8. – С. 71-75.
3. Маньковський Б.М. Вчасна діагностика цукрового діабету: результати дослідження Діа Скрин 50 / Б.М. Маньковський, О.С. Ларін // Клін. ендокринолог. та ендокрин. хірургія. – 2007. – № 1 (18). – С. 42-48.
4. Одинець Т.А. Вплив гідрокінезотерапії на якість життя жінок 55-65 років після радикальної мастектомії / Т.А.Одинець // Фізична активність, здоров'я і спорт. – 2011. – № 1 (3). – С. 64-69.
5. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В.Н. Амирджанова, Д.В. Горячев, Н.И. Коршунов [и др.] // Науч.-практ. ревматол. – 2008. – № 1. – С. 36-48.
6. Ягеньский А.В. Оцінка якості життя у сучасній медичній практиці / А.В. Ягеньский, І.М. Січкарук // Внутр. мед. – 2007. – № 3 (3). – С. 21-24.

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ,  
АССОЦИИРОВАННЫМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ*****В.В. Шевчук***

**Резюме.** В работе проведен анализ качества жизни у больных с неалкогольным стеатогепатитом в зависимости от фенотипа метаболического синдрома с помощью опросника SF-36, и обнаружено, что метаболический синдром отягощает течение неалкогольного стеатогепатита по показателям физического и психического компонентов здоровья. Также обоснована целесообразность коррекции выявленных нарушений с помощью добавления тивортинна к базисному лечению.

**Ключевые слова:** качество жизни, неалкогольный стеатогепатит, метаболический синдром, тивортин.

**QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS  
ASSOCIATED WITH METABOLIC SYNDROME*****V.V. Shevchuk***

**Abstract.** The paper analyzes the quality of life in patients with nonalcoholic steatohepatitis, depending on the phenotype of metabolic syndrome, using the questionnaire SF-36. It has been found that metabolic syndrome aggravates the course of nonalcoholic steatohepatitis according to the indexes of the physical and mental health components. The expediency of resolving the disturbances detected by means of adding Tivortin to the basic therapy has been substantiated.

**Key words:** quality of life, nonalcoholic steatohepatitis, metabolic syndrome, tivortyn.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 127-131

Надійшла до редакції 20.03.2012 року

© В.В. Шевчук, 2012

**Науково-практична конференція****«Актуальні питання  
клінічної медицини»****14 листопада 2012 року  
м. Житомир**

Адреса оргкомітету:

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова  
МОЗ України  
вул. Пирогова, 56  
м. Вінниця, 21018  
тел. (0432) 67-16-53

УДК 616.12-008.331.1:616.126.3:612.75

О.В. Юзвщина

**ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ІЗ КАЛЬЦИНОЗОМ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**Резюме.** Обстежено 289 пацієнтів із наявністю гіпертонічної хвороби (ГХ) та встановленим, за даними ЕхоКГ, кальцинозом клапанів серця (ККС). Виявлено, що асоціація ГХ та ККС супроводжується значними порушеннями вазоактивної функції ендотелію (у таких осіб вірогідно частіше діагностується зниження приросту діаметра плечової артерії після реактивної гіперемії та після стимуляції нітрогліцерином). Домінуючий вплив на зміни вазодилатуючої функції ендотелію при

ГХ і ККС мали збільшення стадії ГХ та наявність поєданого ураження клапанів. При збільшенні ступеня стенозу аортального клапана також спостерігали гірші показники вазодилатуючої функції ендотелію, особливо в пацієнтів з поєднаним ураженням клапанів.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, кальциноз клапанів серця, ендотеліальна дисфункція.

**Вступ.** Ендотеліальна дисфункція є ранньою патофізіологічною ознакою і незалежним предиктором несприятливого прогнозу при більшості серцево-судинних захворювань. Відомо, що формування гіпертонічної хвороби (ГХ) пов'язано не тільки з втратою адекватного контролю за станом тону судин, але й асоціюється з порушенням релаксаційних функцій ендотелію. Таким чином, ураження судин при ГХ включає дисфункцію ендотелію, потовщення комплексу інтима-медіа великих артерій і, як наслідок, розвиток і прогресування атеросклерозу [3]. Згідно із сучасними уявленнями, найчастіше кальциноз клапанів серця (ККС) асоціюється з ГХ, дисліпідемією, які можуть прискорювати фібротичні процеси в клапанах [1, 4, 5, 8, 11], і тому супроводжується високим ризиком виникнення різних кардіоваскулярних подій. Поширеність ККС становить, за даними різних дослідників, близько 25-29 % в осіб віком 65-74 роки, збільшуючись із віком до 42-50 % в осіб старше 84 років [7, 9]. Лише в окремих роботах описано зниження ендотеліозалежної вазодилатації в пацієнтів з аортальним склерозом, яке асоціювалося з підвищеним ризиком кардіоваскулярної патології, незалежно від наявності ІХС [10]. Ендотеліальна дисфункція в пацієнтів із ГХ та ККС не досліджувалася.

**Мета дослідження.** Вивчити функціональний стан судинного ендотелію на основі аналізу показників ендотеліозалежної та ендотелінезалежної вазодилатації, які характеризують функціональний стан ендотелію судин, у хворих на ГХ із ККС залежно від стадії ГХ, характеру клапанного ураження і ступеня стенозу аортального клапана (АК).

**Матеріал і методи.** Обстеження пацієнтів проводилося на базі кардіологічного відділення Хмельницької міської лікарні. Критерії включення в дослідження були наступні: згода пацієнта; ГХ II-III стадій за рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008); наявність ККС (аортального та/або кільця мітрального клапана), верифікованого за допомогою ЕхоКГ-дослідження (ESC, 2007). Критеріями виключення

були: 1) ГХ I стадії та симптоматичні артеріальні гіпертензії (АГ); 2) наявність в анамнезі відомостей про перенесену гостру ревматичну лихоманку або наявність хронічної ревматичної хвороби серця, уроджених вад клапанів серця, які могли бути причинами ураження аортального та мітрального клапанів; 3) наявність критичного (тяжкого) аортального стенозу (площа отвору за даними ЕхоКГ-дослідження  $<0,75 \text{ см}^2$  і максимальний градієнт тиску на АК  $> 65 \text{ мм рт.ст.}$ ) або тяжкої мітральної чи аортальної недостатності, які потребували хірургічного лікування (ESC, 2007); 4) гострий та перенесений (до 6 місяців) інфаркт міокарда чи інсульт; 5) ХСН ІІБ-ІІІ стадій; 6) порушення серцевого ритму та провідності, які потребували постійного антиаритмічного лікування або імплантації електрокардіостимулятора (часта екстрасистолія; пароксизмальна тахікардія; постійна або часторецидивна форма фібриляції/тріпотіння передсердь, синдром слабкості синусового вузла, АВ-блокади II-III ступеня).

Обстежено 289 пацієнтів із ГХ і спричиненим ККС стенозом АК, які склали основну клінічну групу, з них 161 (55,71 %) жінка і 128 (44,29 %) чоловіків, середній вік  $(71,3 \pm 0,5)$  років. Групу порівняння склали 80 пацієнтів того ж регіону, з них 40 (50,00 %) чоловіків – на ГХ без ККС, вони були зіставні за віком (у середньому  $(72,7 \pm 1,01)$  років) та статтю ( $p=0,22$ ). пацієнти з II (41,9 і 52,5 % в основній та в групі порівняння) і III стадією ГХ (58,1 і 47,5 % відповідно) в обстежених групах траплялися однаково часто ( $p=0,24$ ). Ми не визначили суттєвої різниці в середній тривалості гіпертензивного анамнезу в основній клінічній групі і групі порівняння ( $21,4 \pm 0,57$  і  $19,6 \pm 1,09$  років відповідно ( $p=0,072$ )). Аналіз характеру розподілу за рівнем підвищення АТ також свідчив про однорідність осіб основної клінічної групи і групи порівняння ( $p>0,80$ ). Так, практично в половині обстежених (56,7 і 53,8 % пацієнтів основної та групи порівняння) спостерігали тяжку (АГ III ступеня) і у 25,3 і 31,3 % відповідно – помірну АГ (АГ II ступеня). М'яка АГ (АГ I ступеня) реєструвалася лише в 18,0 і 15,0 %

пацієнтів відповідно. Слід також зауважити, що частота ІХС в основній клінічній групі і групі порівняння не мала суттєвих відмінностей і була практично однаковою (51,2 і 55,0 % відповідно,  $p=0,84$ ). Аналіз характеру клапанного ураження свідчив, що в переважній більшості осіб 215 (74,4 %) ресстрували інструментальні ознаки ізольованого кальцинозу АК та значно рідше ізольований кальциноз кільця мітрального клапана (КМК) у 29 (10,0 %) та поєднаний кальциноз АК і КМК у 45 (15,6 %) осіб.

Ознаки стенозування АК у вигляді легкого (стеноз I ступеня) АС і помірного (стеноз II ступеня) АС зареєстровано в 54,9 і 45,1 % відповідно, у групі осіб з ізольованим кальцинозом АК; і в 15,6 та 84,4 % відповідно, із поєднаним кальцинозом АК і КМК.

Для вивчення функціонального стану ендотелію судин усім хворим проводили доплерографію правої плечової артерії (ПА) у середній третині на 2-4 см вище від ліктьового суглоба з метою оцінки судиннорухливої і вазодилатуючої функції ендотелію шляхом проведення проб із реактивною гіперемією та з периферійним вазодилатором нітрогліцерином (ультразвуковий діагностичний комплекс ULTIMA PA, лінійний датчик 5-12 МГц, Україна) за методикою D.S. Selertmajer та співав. (1992) [6]. Для визначення функціонального стану ендотелію судин оцінювалися показники ендотеліозалежної (за результатами проб з реактивною гіперемією) та ендотелінезалежної (проба з нітрогліцерином) вазодилатації (відповідно ЕЗВД та ЕНЗВД). ЕЗВД визначали як співвідношення величини зміни діаметра ПА у фазу реактивної гіперемії до його значення в стані спокою, виражені у відсотках від вихідного розміру. При обстеженні на ЕЗВД пацієнти розподілялися на три групи залежно від показника приросту діаметра ПА: якщо даний показник зростає більше ніж на 10 % – нормальна реакція, менше ніж на 10 % – знижена реакція, і якщо він зменшувався – вазоконстрикція. Пробу з периферійним вазодилатором нітрогліцерином проводили після 15-хвилинного відпочинку хворого. Вимірювали діаметр ПА, потім давали пацієнту таблетку (0,5 мг) нітрогліцерину сублінгвально, а через 90 с знов досліджували діаметр ПА. ЕНЗВД оцінювали після розрахунку співвідношення величини зміни діаметра ПА після прийому нітрогліцерину до вихідних значень, вираженого у відсотках від вихідного розміру. Нормальною вважали реакцію ПА з приростом діаметра на 20 % і більше. Менші значення дилатації чи вазоконстрикції розцінювали як патологічну реакцію.

Статистичні розрахунки проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel, STATISTICA for Windows 6.0. Дані з нормальним розподілом представлені у вигляді M (SD). Порівняльний аналіз відмінностей проводили за критерієм  $\chi^2$  Пірсона [2]. Статистично значимі відмінності визначали при рівню значимості  $p<0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** При аналізі результатів манжеткової проби вияв-

лено, що наявність III ст. ГХ супроводжувалась гіршим, порівняно з II ст., станом судиннорухливої функції ендотелію. Так, середній відсоток приросту діаметра ПА у відповідь на реактивну гіперемію (ендотеліозалежний стимул) відповідав нормальним значенням (12,7 %) лише в пацієнтів з ГХ II ст. (1-а група) і від 1-ї групи до 4-ї (ГХ II і III ст. у групі порівняння і ГХ II і III ст. при ККС відповідно) достовірно зменшувався, у 4-й групі становив 4,7 % (рис. 1).

Тобто, порушення функції ендотелію достовірно мають місце як при збільшенні стадії ГХ (і в основній, і в групі порівняння), так і при порівнянні однієї стадії ГХ за наявності ККС. Ці дані підтверджуються і розподілом пацієнтів у кожній групі. Відсоток пацієнтів із нормальною реакцією достовірно зменшувався від 1-ї до 4-ї групи. Так, групи з III ст. ГХ мали достовірні відмінності порівняно з II ст. (1-2  $p=0,011$ , 3-4  $p=0,041$ ), причому група з наявністю ККС при однаковій стадії ГХ (II ст.) також мала достовірні відмінності (1-3  $p<0,0001$ ). Натомість, частота зниженої реакції між цими групами достовірно збільшувалась – 38,1 проти 57,9 % ( $p=0,027$ ). Більше того, парадоксальна вазоконстрикторна реакція (коли діаметр артерії, навпаки, зменшувався), яка свідчить про більш виражену дисфункцію ендотелію, визначалася лише в 4,8 % пацієнтів 1-ї групи і збільшувалася до 4-ї групи (16,6 %). Таким чином, у хворих на ГХ із ККС спостерігалось зниження показників ЕЗВД як при аналізі з групою порівняння, так і при збільшенні стадії ГХ. Паралельно з порушенням ЕЗВД у пацієнтів спостерігалось погіршення ЕНЗВД (рис. 2).

Показник середнього відсотка приросту діаметра артерії на ендотелінезалежний стимул в усіх групах пацієнтів був менше від норми. У той же час у хворих на ГХ III стадії ступінь порушення ЕНЗВД достовірно відрізнявся лише між різними стадіями ГХ (середній  $\Delta d$  ПА), тобто, у групах 1-2 ( $p=0,025$ ) та 3-4 ( $p=0,027$ ). Переважна більшість пацієнтів, що були обстежені, мала знижену реакцію ендотелію у відповідь на введення екзогенного вазодилатора нітрогліцерину. Нормальний тип реакції достовірно значно рідше спостерігався у хворих на ГХ III стадії, ніж у пацієнтів з ГХ II стадії як у групі порівняння ( $p=0,032$ ), так і в основній групі ( $p=0,006$ ).

Визначення судиннорухливої функції ендотелію при проведенні проби з реактивною гіперемією (рис. 3) залежно від характеру ураження клапанів виявило, що відносне розширення ПА було найменшим у пацієнтів 3-ї групи (поєднане ураження клапанів - 4,1 %) порівняно з особами 2-ї (найбільший середній  $\Delta d$  ПА при ізольованому ураженні КМК) та 1-ї груп (7,2 і 5,9 % відповідно). Тобто, більш значне порушення судиннорухливої функції спостерігається в найтяжчій категорії пацієнтів – тих, що мають ураження АК і КМК (поєднане ураження клапанів). Ці дані підтверджуються і відсотками нормальної та зниженої реакції, які мають достовірні відмінності при

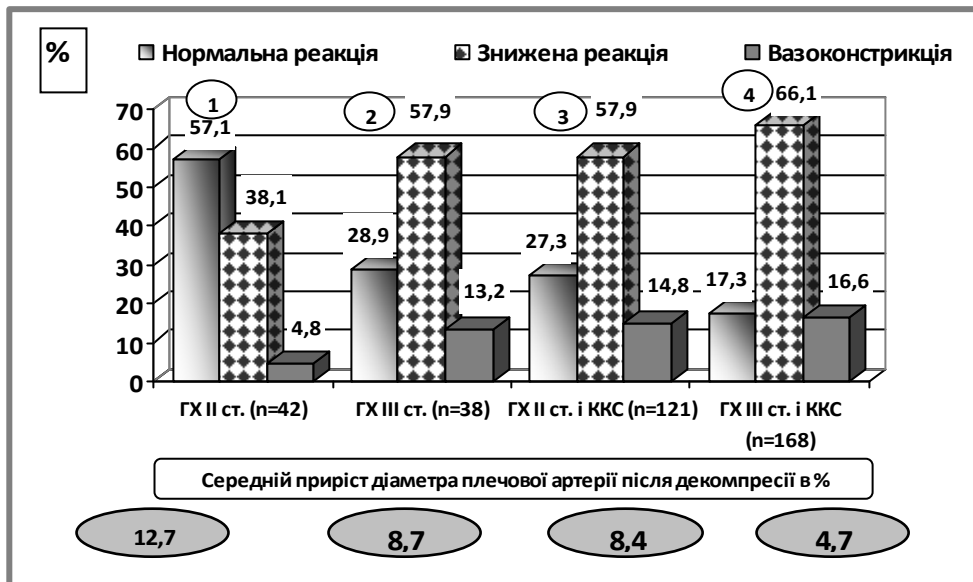


Рис. 1. Характер ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії залежно від стадії гіпертонічної хвороби і кальцинозу клапанів серця

Примітка. 1. ГХ – гіпертонічна хвороба, ККС – кальциноз клапанів серця, середній Δd ПА – середній приріст діаметра плечової артерії після декомпресії; 2. Вірогідність різниці відсотків між групами за критерієм  $\chi^2$

	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Нормальна реакція	0,011	<0,0001	<0,0001	0,84	0,10	0,041
Знижена реакція	0,08	0,027	0,001	0,19	0,34	0,15
Вазоконстрикція	0,18	0,09	0,049	0,79	0,59	0,68
Середній Δd ПА, %	0,021	0,016	0,005	0,54	0,024	0,031

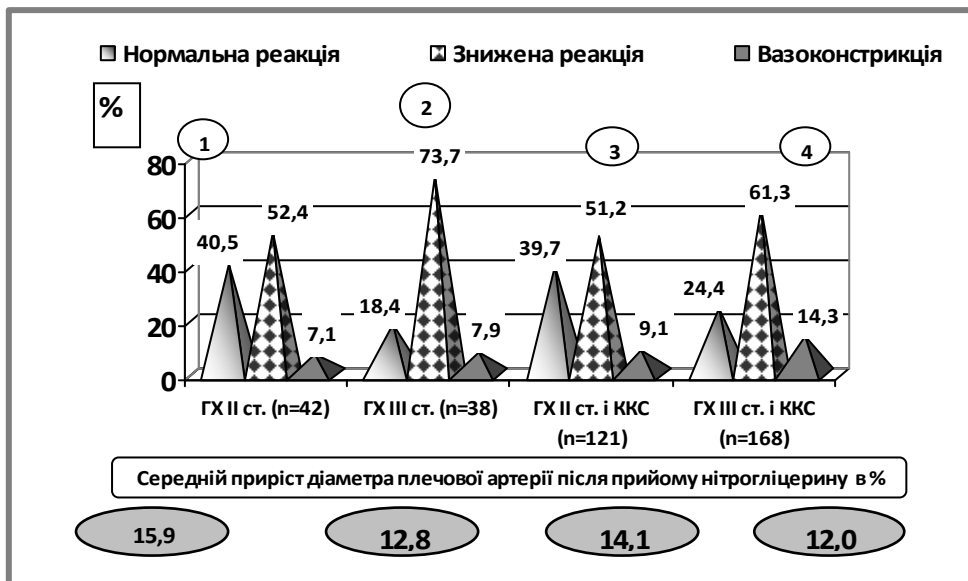


Рис. 2. Характер ендотелійнезалежної вазодилатації плечової артерії залежно від стадії гіпертонічної хвороби і кальцинозу клапанів серця

Примітка. 1. ГХ – гіпертонічна хвороба, ККС – кальциноз клапанів серця, середній Δd ПА – середній приріст діаметра плечової артерії після прийому нітрогліцерину; 2. Вірогідність різниці відсотків між групами за критерієм  $\chi^2$

	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Нормальна реакція	0,032	0,93	0,037	0,016	0,43	0,006
Знижена реакція	0,049	0,90	0,29	0,015	0,15	0,09
Вазоконстрикція	0,90	0,70	0,22	0,82	0,29	0,16
Середній Δd ПА, %	0,025	0,09	0,007	0,039	0,35	0,027

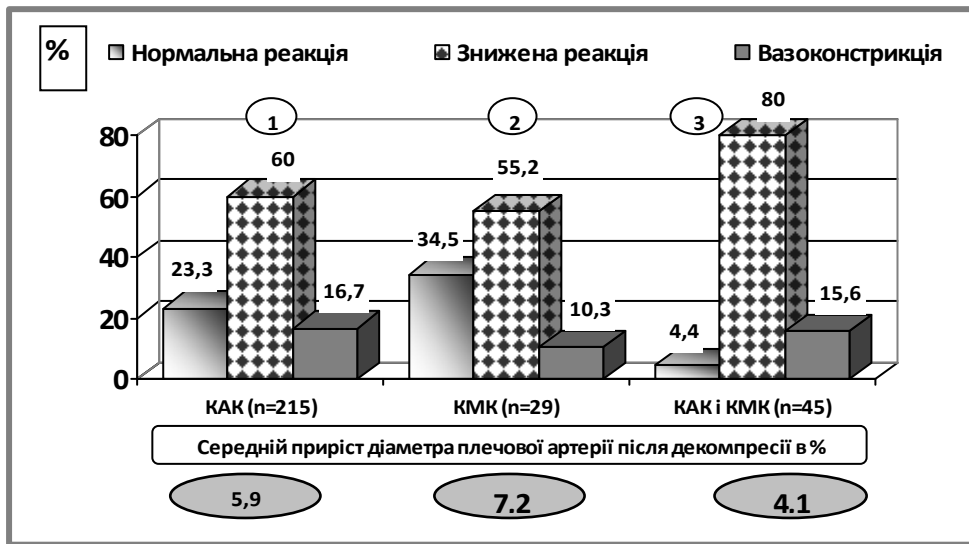


Рис. 3. Характер ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії залежно від характеру клапанного ураження

Примітка. 1. КАК – кальциноз аортального клапана, КМК – кальциноз кільця мітрального клапана, середній Δd ПА – середній приріст діаметра плечової артерії після декомпресії; 2. Вірогідність різниці відсотків між групами за критерієм  $\chi^2$

	1-2	1-3	2-3
Нормальна реакція	0,19	0,004	0,001
Знижена реакція	0,62	0,011	0,023
Вазоконстрикція	0,38	0,85	0,52
Середній Δd ПА, %	0,042	0,11	0,016

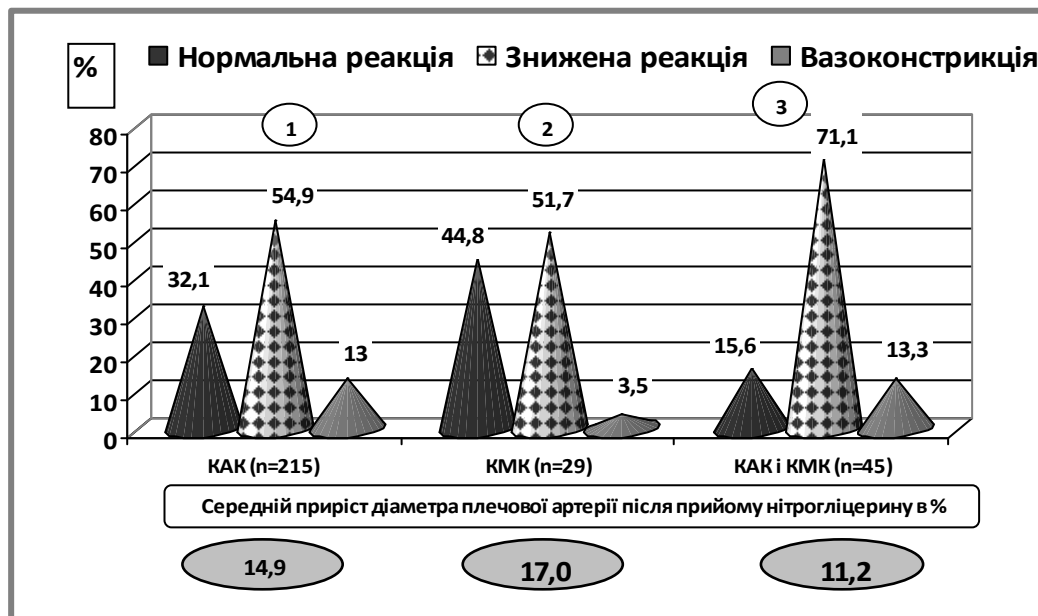


Рис. 4. Характер ендотелійнезалежної вазодилатації плечової артерії залежно від характеру клапанного ураження

Примітка. 1. КАК – кальциноз аортального клапана, КМК – кальциноз кільця мітрального клапана, середній Δd ПА – середній приріст діаметра плечової артерії після прийому нітрогліцерину; 2. Вірогідність різниці відсотків між групами за критерієм  $\chi^2$

	1-2	1-3	2-3
Нормальна реакція	0,17	0,027	0,006
Знижена реакція	0,75	0,045	0,09
Вазоконстрикція	0,14	0,96	0,16
Середній Δd ПА, %	0,032	0,041	0,003

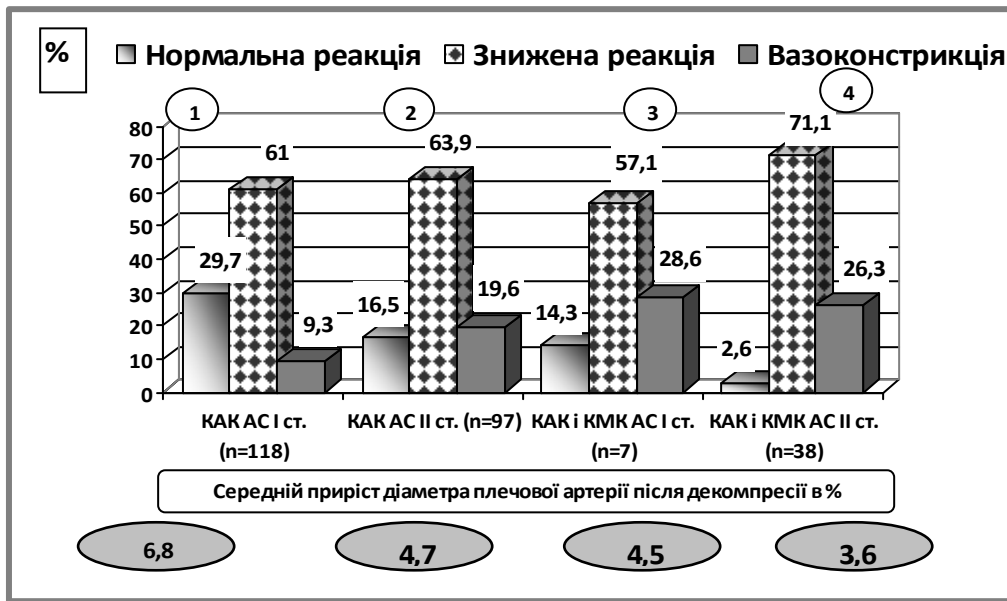


Рис. 5. Характер ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії залежно від ступеня стенозу аортального клапана

Примітка. 1. КАК – кальциноз аортального клапана, КМК – кальциноз кільця мітрального клапана, АС – аортальний стеноз, середній Δd ПА – середній приріст діаметра плечової артерії після декомпресії; 2. Вірогідність різниці відсотків між групами за критерієм  $\chi^2$

	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Нормальна реакція	0,024	0,38	<0,0001	0,88	0,008	0,018
Знижена реакція	0,66	0,84	0,26	0,72	0,43	0,47
Вазоконстрикція	0,031	0,11	0,008	0,57	0,39	0,90
Середній Δd ПА, %	0,028	0,07	0,006	0,58	0,004	0,013

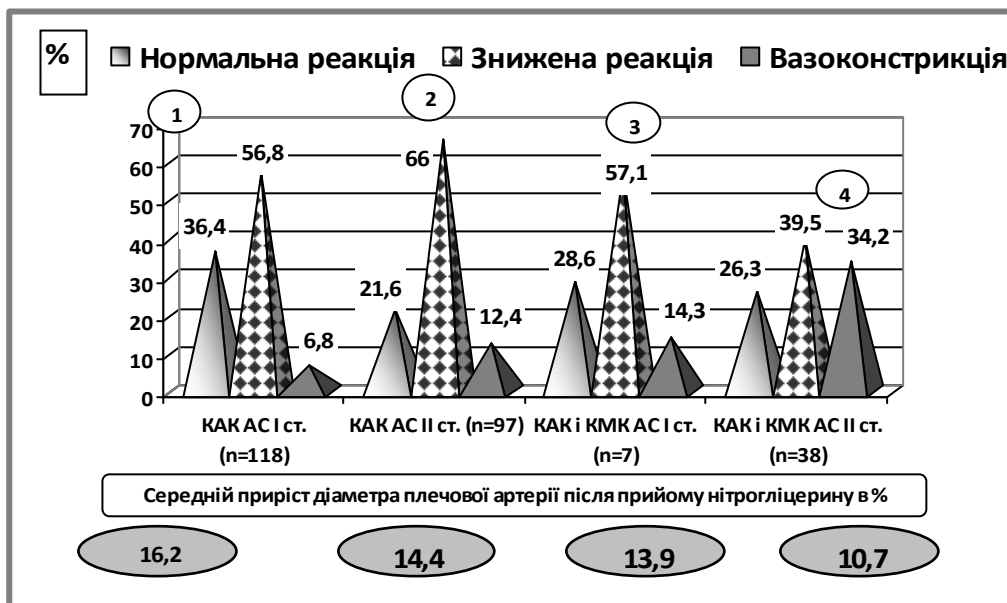


Рис. 6. Характер ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії залежно від ступеня стенозу аортального клапана

Примітка. 1. КАК – кальциноз аортального клапана, КМК – кальциноз кільця мітрального клапана, АС – аортальний стеноз, середній Δd ПА – середній приріст діаметра плечової артерії після прийому нітрогліцерину; 2. Вірогідність різниці відсотків між групами за критерієм  $\chi^2$

	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Нормальна реакція	0,018	0,67	0,25	0,67	0,56	0,90
Знижена реакція	0,17	0,99	0,06	0,64	0,005	0,38
Вазоконстрикція	0,16	0,46	<0,0001	0,88	0,003	0,29
Середній Δd ПА, %	0,09	0,016	<0,0001	0,53	0,004	0,023



порівнянні ізольованих уражень клапанів та поєднаного ураження клапанів. До того ж, у пацієнтів із поєднаним ураженням клапанів та ізольованим ураженням АК відмічена тенденція до збільшення патологічної вазоконстрикції у відповідь на пробу з реактивною гіперемією.

Величини ЕЗВД залежно від характеру клапанного ураження (рис. 4) мали подібну картину. Найвищий середній  $\Delta d$  ПА відмічався в пацієнтів з ізольованим ураженням КМК (17,0 %), а найнижчий (11,2 %) ( $p=0,003$ ) – при поєднаному ураженні клапанів. Ці відмінності також були вірогідними при аналізі показника як при порівнянні ізольованих уражень клапанів між собою, так і при порівнянні з поєднаним ураженням. Подібні зміни стосувалися і відсотків пацієнтів із нормальною та зниженою реакціями ПА при проведенні проби з нітрогліцериним. Хоча вірогідної значної різниці і не визначено, при введенні нітрогліцерину, як і за проби з реактивною гіперемією, у пацієнтів із поєднаним ураженням клапанів та ізольованим ураженням АК відмічена тенденція до збільшення патологічної вазоконстрикції. Отже, у пацієнтів із ГХ та поєднаним ураженням клапанів встановлено значне зниження як ЕЗВД, так і ЕЗВД.

Результати визначення ЕЗВД залежно від ступеня АС продемонстровані на рис. 5. Спостерігали достовірне зменшення середнього  $\Delta d$  ПА при збільшенні ступеня АС як при ізольованому ураженні АК (1-2,  $p=0,028$ ), так і при поєднаному ураженні клапанів (3-4,  $p=0,013$ ), крім того, існують вірогідні відмінності і при АС II ст. між різним характером ураження клапанів (2-4,  $p=0,004$ ). Відсоток пацієнтів з нормальною реакцією також мав подібні відмінності як при збільшенні ступеня АС, так і при порівнянні АС II ст. у групах пацієнтів із різним характером ураження клапанів (2-4,  $p=0,008$ ). Збільшення кількості вазоконстрикції спостерігали лише при збільшенні ступеня АС у пацієнтів з ізольованим ураженням АК (1-2,  $p=0,031$ ). Це може свідчити про асоціацію погіршення функції ендотелію зі збільшенням ступеня АС, особливо при поєднаному ураженні клапанів. Так, у даної групи пацієнтів лише в одному випадку (2,6 %) відмічалася нормальна реакція, у 71,1 % вона була зниженою, а в 26,3 % – вазоконстрикція.

На рис. 6 проілюстровано характер ЕЗВД залежно від ступеня АС. На тлі проби з нітрогліцериним середній показник відсотка  $\Delta d$  ПА знижений в усіх групах і знаходився в межах 16,2 та 13,9 % при АС I ст. і 14,4 та 10,7 % при АС II ст. Лише в пацієнтів з АС I ст. ізольованого ураження АК порушення ЕЗВД були менш вираженими. Спостерігали вірогідні зміни у відношенні зменшення середнього  $\Delta d$  ПА при більшому ступені АС у пацієнтів з поєднаним ураженням клапанів (3-4,  $p=0,023$ ) та при порівнянні АС II ст. ізольованого ураження АК з поєднаним ураженням АК і КМК (2-4,  $p=0,004$ ). Крім того, відмічали зменшення відсотка пацієнтів з нормальною

реакцією при збільшенні ступеня АС при ізольованому ураженні АК (36,4 проти 21,6 %,  $p=0,018$ ).

Стосовно інших вірогідних відмінностей, то в пацієнтів з АС II ст. при порівнянні ізольованого ураження АК та поєднаного ураження клапанів між собою, мали місце достовірне збільшення відсотка пацієнтів з вазоконстрикцією (34,2 проти 12,4 %,  $p=0,003$ ) та достовірне зменшення відсотка пацієнтів зі зниженою реакцією (39,5 проти 57,1 %,  $p=0,005$ ) у пацієнтів із поєднаним ураженням клапанів. Таким чином, процеси ремоделювання судинного русла у хворих на ГХ із ККС супроводжуються суттєвим порушенням вазоактивної функції ендотелію. Зазначені явища більш при прогресуванні захворювання та появі цереб्रोкардіальних ускладнень. Дисфункція ендотелію, що супроводжує ГХ, у свою чергу, сприяє ще більшому атеросклеротичному ураженню судин і зростанню загального кардіо-васкулярного ризику.

### Висновки

1. У пацієнтів із гіпертонічною хворобою при наявності кальцинозу клапанів серця вірогідно частіше, порівняно з пацієнтами з гіпертонічною хворобою без кальцинозу, діагностується зниження приросту діаметра плечової артерії після реактивної гіперемії (нижче 10 %) та після стимуляції нітрогліцериним (нижче %), що є проявом ендотеліальної дисфункції та основою формування несприятливого перебігу захворювання з розвитком судинних ускладнень різноманітної локалізації.

2. При гіпертонічній хворобі III стадії порівняно з гіпертонічною хворобою II стадії спостерігається значне порушення судиннорухової функції ендотелію та збільшення відсотка патологічного типу реакцій ендотелію у відповідь на проведення проб із реактивною гіперемією і периферійним вазодилататором. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою та кальцинозом клапанів серця ендотеліозалежна вазодилатація мала вірогідні відмінності як при аналізі з групою порівняння, так і при збільшенні стадії гіпертонічної хвороби; а ендотелінезалежна вазодилатація – лише при збільшенні стадії гіпертонічної хвороби.

3. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою та поєднаним ураженням клапанів встановлено більш несприятливі порушення вазоактивної функції ендотелію (як ендотеліозалежна, так і ендотелінезалежна вазодилатація) порівняно з ізольованим кальцинозом клапанів.

4. При більшому ступені стенозу аортального клапана спостерігали гірші показники ендотеліозалежної та ендотелінезалежної вазодилатації, особливо в пацієнтів з поєднаним ураженням клапанів.

**Перспективи подальших досліджень.** Продовження проведення досліджень у цьому напрямку, визначення наявності зв'язку патологічного ремоделювання судин у пацієнтів з ГХ та ККС з гуморальними чинниками регуляції функції су-

динного ендотелію за наявності різного клапанного ураження та різних ступенях АС дозволить більш глибоко вивчити патогенез змін структурно-функціонального стану артерій, більш точно прогнозувати появу серцево-судинних ускладнень і розробити своєчасні профілактичні заходи.

#### Література

1. Частота виявлення кальцинуючої хвороби серця та її основні фактори ризику у хворих у кардіологічному стаціонарі / К.М. Амосова, Ю.В. Федоров, В.В. Чоп'як [та ін.] // Укр. кардіол. ж. – 2002. – № 4. – С. 22-28.
2. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – 2-е изд. – К.: Морион, 2001. – 408 с.
3. Поливода С.Н. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни: практическое руководство / С.Н. Поливода, Ю.М. Колесник, А.А. Черепок. – К.: Четверта хвиля, 2005. – 800 с.
4. Mitral and Aortic Annular Calcifications Are Highly Associated With Systemic Calcified Atherosclerosis / M.A. Allison, P. Cheung, M.H. Criqui [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 861-866.
5. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve / A. Boon, E. Cheriex, J. Lodder, F. Kessels // Heart. – 1997. – Vol. 78. – P. 472-474.
6. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340, № 8828. – P. 1111-1115.
7. Freeman R.V. Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease Pathogenesis, Disease Progression, and Treatment Strategies / R.V. Freeman, C.M. Otto // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 3316-3326.
8. Bone Formation and Inflammation in Cardiac Valves / E.R. Mohler, F. Gannon, C. Reynolds [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1522.
9. Nightingale A.K. Aortic sclerosis: not an innocent murmur but a marker of increased cardiovascular risk / A.K. Nightingale, J.D. Horowitz // Heart. – 2005. – Vol. 91. – P. 1389-1393.
10. Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction / E. Poggianti, L. Veneri, V. Chubuchny [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 136-141.
11. Association of cardiovascular risk factors to aortic valve calcification as quantified by electron beam computed tomography / K. Pohle, M. Otte, R. Maffert [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2004. – Vol. 79, № 10. – P. 1242-1246.

### ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И КАЛЬЦИНОЗОМ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

*Е.В. Юзвизи́на*

**Резюме.** Обследовано 289 пациентов с наличием гипертонической болезни (ГБ) и установленным за данными ЭхоКГ кальцинозом клапанов сердца (ККС). Выявлено, что ассоциация ГБ и ККС сопровождается значительными нарушениями вазоактивной функции эндотелия (у таких больных достоверно чаще диагностируется снижение прироста диаметра плечевой артерии на реактивную гиперемия и после стимуляции нитроглицерином). Доминирующее влияние на изменение вазодилатирующей функции эндотелия при ГБ и ККС имели увеличение стадии ГБ и наличие сочетанного поражения клапанов. При увеличении степени стеноза аортального клапана также наблюдали ухудшение показателей вазодилатирующей функции эндотелия, особенно у пациентов из сочетанным поражением клапанов.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, кальциноз клапанов сердца, эндотелиальная дисфункция.

### FUNCTIONAL CONDITION OF THE VASCULAR ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND HEART VALVULAR CALCIFICATION

*O.V. Yuzvyshyna*

**Abstract.** The author has examined 289 patients with the presence of essential hypertension (EH) and heart valvular calcification (HVC) corroborated by EchoCG findings. It has been found out that an association of EH and HVC is accompanied with considerable disturbances of the vasoactive function of the endothelium (a decrease of an increase of the diameter of the brachial artery is, probably, more often diagnosed in such patients following reactive hyperemia and after nitroglycerin stimulation). The dominant influence on changes of the vasodilating function of the endothelium in EH and HVC was exerted by a prolongation of the EH stage and the presence of a combined lesion of the valves. Worse parameters of the vasodilating function of the endothelium, in particular, in patients with a combined lesion of the valves were also observed in case of an increased degree of stenosis of the aortic valve.

**Key words:** essential hypertension, heart valvular calcification, endothelial dysfunction.

National Pyrohov Memorial Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – проф. В.К. Ташук

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 132-138

Надійшла до редакції 06.03.2012 року

# Наукові огляди

УДК 616.314-089.5-031.81

*О.Б. Беліков, В.П. Гавалешко, Г.І. Никоряк*

## КРИТЕРІАЛЬНІСТЬ У ВИБОРІ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПРЕМЕДИКАЦІЇ В АМБУЛАТОРНІЙ ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-СТОМАТОЛОГА

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Проведений аналітичний огляд літератури, в якому проаналізовано причини стресу на амбулаторному стоматологічному прийомі. Дана психологічна характеристика індивідуумів із переважними астеничними рисами й показана залежність ефективності застосування різних груп психотропних фармакологічних

препаратів залежно від індивідуально-типологічних рис особистості.

**Ключові слова:** амбулаторний стоматологічний прийом, стрес, психотропні фармакологічні препарати, індивідуально-типологічні риси особистості.

Незважаючи на значні досягнення практичної стоматології, поява новітнього обладнання, естетичних матеріалів та ефективних засобів знеболювання, відвідування лікаря-стоматолога як і раніше супроводжується розвитком психоемоційного напруження, яке може варіювати від легкого занепокоєння до клінічно вираженої фобії [32].

Аналітичний огляд літератури за останні 50 років показав, що ні поширеність, ні інтенсивність стресу, пов'язаного зі стоматологічним лікуванням, не зазнали за ці роки істотних змін [41]. Як процитовано в газеті «USA Today», один із респондентів проведеного в США національного опитування відповів: «Я боюся походу до дантиста більше, ніж смерті» [33].

Рішення проблеми емоційного стресу в стоматології продовжує привертати пильну увагу вітчизняних дослідників [10, 16]. З цією метою проводяться активні пошуки критеріїв оцінки психофізіологічних особливостей пацієнтів і оптимальних протоколів психомедикаментозної підготовки з урахуванням рівня тривожності, індивідуальних особливостей і супутніх захворювань.

Добре відомо, що реакція організму на стрес є комплексною, яка реалізується на всіх інтеграційних рівнях – від молекулярного до організмового. На думку [7], немає жодного з відомих загальних показників функціонування організму, який не зазнавав би змін при вираженому стресовому стані, питання лише в тому, наскільки вони виражені і як швидко настають.

Застосування «чистої» місцевої анестезії викликає підвищення тону симпатичної нервової системи і формування стресорної реакції в результаті зростання загального периферичного опору, що супроводжується пригніченням насосної функції серця та підвищенням енерговитрат міокарда [20]. Адекватність місцевої анестезії в таких умовах досягається приблизно в 22-25 % випадків [21]. Так, у роботі [22] лише 11,5 % пацієнтів із високою тривожністю оцінили ефективність місцевого знеболювання при ендодонтич-

них втручаннях як високу. Це позначається на якості стоматологічної допомоги, задоволеності нею пацієнтів, регулярності та своєчасності відвідування ними стоматолога [38, 40].

Особливість стоматогенного стресу полягає в тому, що людина змушена добровільно піддавати себе стресорному впливу [12, 30]. Перед стоматологічним прийомом пацієнт перебуває в ситуації дискомфорту, пов'язаного із конфліктом між необхідністю лікування і страхом перед неприємними відчуттями [23, 26]. Пацієнт може опинитися в порочному колі - прагнення уникнути відвідин стоматолога посилює відчуття необхідності в лікуванні і почуття сорому, що призводить до негативних соціальних наслідків, ще більше посилюючи відчуття тривоги і страху [35].

Розвитку стоматогенного стресу може сприяти ціла низка причин:

- колишній досвід больових відчуттів;
- переконання, що стоматологічне втручання неминуче пов'язане з болем;
- відчуття безпорадності і неможливості зупинити неприємну і хворобливу процедуру;
- нерозуміння того, що робить лікар, і загальний страх невідомості;
- колишній досвід грубої або некомпетентної поведінки стоматолога;
- боязнь опинитися в смішному або незручному положенні, зауважень лікаря з приводу стану порожнини рота і т.п.;
- лякають розповіді знайомих і засобів масової інформації про негативний досвід лікування зубів [12, 15, 33].

Тому, на 1-е місце серед причин занепокоєння всі дослідники одностайно виносять очікування болу [21], саме на цей фактор вказують 66 % респондентів, а за ним ідуть власний негативний досвід, безпорадність і розповіді оточуючих.

Однак при оцінці здатності різних видів стоматологічного втручання викликати страх фахівці висловлюють різні думки. Одні ставлять на 1-е місце лікування кореневих каналів, за яким неминуче видалення зубів [43]; за даними інших, най-

більший страх викликає видалення зубів, а за ним – видалення зубного каменя [10, 17].

Зазначені розбіжності можуть бути зумовлені різноманітністю груп пацієнтів, серед яких проводилося опитування, а проте очевидно, що всі ці процедури пов'язані з особливо сильними больовими відчуттями. Вітчизняними дослідниками показано, що при протезуванні зубними коронками найвище психоемоційне напруження спостерігається перед препаруванням зубів (при 2-му відвідуванні) [13].

Як фактори, що провокують розвиток психоемоційного стресу на стоматологічному прийомі, виступають найрізноманітніші подразники:

- призначення прийому в стоматолога;
- наближення до кабінету лікаря;
- стоматологічне крісло і закинута назад положення тіла;
- специфічний запах у кабінеті;
- вид медичного персоналу;
- відчуття голки та стоматологічних інструментів;
- вид і звук працюючої бормащини;
- необхідність тримати рот широко відкритим;
- задуха в положенні з відкритим ротом і притиснутим до піднебіння язиком [34, 37].

Таким чином, крім очікування майбутнього болу, пацієнт на стоматологічному прийомі піддається впливу комплексу негативних подразників, які в сукупності викликають у нього загострення сприйняття, що може призвести до трансформації тактильного подразнення в болуче, а слабого больового – у сильне [6].

Також доведено, що в психічно стійких людей стоматогенний страх має ситуаційно зумовлений характер і майже не корелює з особистісною тривожністю. У пацієнтів із невротичними і неврозоподібними станами простежується чіткий взаємозв'язок стоматогенного страху з рівнем невротизації та особистісної тривожності [21].

Емоційне напруження, пов'язане з очікуванням стоматологічного втручання, а також больові відчуття, що виникають у процесі лікування, багато в чому визначаються індивідуально-типологічними особливостями людини [38]. Передбачення характеру емоційно-стресової відповіді актуально в багатьох ситуаціях. Попереднє типкування дозволяє проводити ефективну психофармакологічну корекцію, профілактику та ліквідацію наслідків стресових навантажень [24].

Ученими неодноразово робилися спроби типологічного підходу до вивчення особистості, починаючи з опису Гіппократом чотирьох видів темпераменту - сангвініків, флегматиків, холериків і меланхоліків. Однак у багатьох людей можна виявити мозаїчне переплетення рис різних темпераментів. На думку [1], найважливішою особливістю характеру поряд із темпераментом є рівень його стеничності, який може варіюватися в широкому діапазоні – від крайнього варіанта підвищеного життєвого «тону» (гіперстенія) до

його зниження (астенія). Астеніки - це постійно мляві, слабкі, які швидко стомлюються, особи, в яких надмірна збудженість супроводжується різкою виснаженістю [9].

Більшість фахівців вважають, що межі психічних розладів найбільш значущою є класифікація хворих на підставі таких «інтегральних» і протилежних якостей, як підвищене збудження і гальмування [1]. Саме ці типологічні особливості зумовлюють вибіркочну непереносимість психотравмуючих ситуацій. Дослідження індивідуально-типологічних особливостей пацієнтів із невротичними розладами показали, що терапевтичний ефект бензодіазепанових транквілізаторів залежить від характеру стеничності пацієнта: на гіперстеничних пацієнтів феназепам мав транквілізаторно-седативну дію (за рахунок обмеження процесів неспецифічної активації і пригнічення гіперреактивності правої півкулі), а на гіпостеничних, навпаки, - транквілізаторно-стимулювальну [2].

Відомо, що особливості реагування на психоемоційний стрес зумовлені відмінностями в нейроендокринній регуляції. Так, у людей зі схильністю до реакції тривоги, страху, депресії і виникнення почуття беззахисності в умовах психологічного стресу спостерігається переважання секреції адреналіну над норадреналіном, а зворотнє співвідношення характерно для осіб рішучих, які в схожій ситуації схильні до агресії і люті, здатні до тривалого розумового і фізичного напруження.

Враховуючи роль вегетативної нервової системи в регуляції гомеостазу і розвитку стресової реакції, багато фахівців схильні вважати, що тип реакції на психоемоційний стрес і відмінності в нейроендокринних механізмах зумовлені природженими особливостями автономної регуляції, зокрема переважанням або симпатичного, або парасимпатичного тону [18]. При емоційному стресі особам із домінуванням симпатичної активації – «симпатотонікам» – властива стенична, агресивна поведінка, тоді як особи з переважанням парасимпатичних реакцій – «ваготоніки» – схильні до депресії [27]. Оцінка переважання одного з відділів вегетативної нервової системи разом з іншими маркерами психоемоційного стресу дозволить типувати і прогнозувати стресову реакцію [7].

Таким чином, згідно з наведеними даними, існують генетично детерміновані відмінності в реагуванні організму на психоемоційний стрес, які проявляються на різних функціональних рівнях. Один тип реакції на стресорний вплив можна охарактеризувати як астенічний, що має початково знижений адаптаційний резерв, другий – як стеничний, для якого характерна своєчасна і адекватна мобілізація ресурсів організму.

З точки зору премедикації, цей поділ важливий тим, що тип реакції на психоемоційний стрес корелює з ефектом бензодіазепінових транквілізаторів, що використовуються для фармакологічної підготовки пацієнтів до стоматологічного

втручання. Визначивши, до якого типу належить пацієнт, можна заздалегідь прогнозувати його реакцію на психотропний засіб та оптимізувати лікарський режим для досягнення максимальної ефективності премедикації.

Є дані про те, що лікарі-стоматологи не можуть оцінити психоемоційного напруження пацієнта і недостатньо застосовують методи його купірування. Так, всього 11 % лікарів використовують у своїй практиці медикаментозну підготовку пацієнтів із лабільною нервовою системою [19].

Спеціальні дослідження показують, що частота використання премедикації не відповідає потребам стоматологічних пацієнтів. Згідно з даними ірландських учених, 38% відвідувачів стоматологічної клініки швидкої допомоги не знали про можливість седатації при лікуванні зубів, хоча половина з них відчували сильне хвилювання [28], 46-70 % пацієнтів потребували застосування седативної підготовки.

На думку [39], наявні на сьогоднішній день лікарські засоби лише частково відповідають цим вимогам, «ідеального», на жаль, поки що не існує. Різні комбінації засобів дозволяють підсумувати або потенціювати лікарські властивості, підкорегувати загальний ефект премедикації під індивідуальні особливості пацієнта, при цьому мінімізувавши негативні дії препаратів (зменшення дози).

Корекція стресорних ушкоджень на відміну від лікування конкретної нозологічної форми представляє значні труднощі, які пов'язані з необхідністю одномоментного впливу на цілий ряд взаємопов'язаних патологічних ланок. У той час як неадекватна терапія може стати додатковим фактором стресу, що погіршує стан пацієнта. У зв'язку з цим завдання фармакотерапії стресу зводиться до того, щоб не тільки захистити організм від стресорного впливу, але і підвищити його адаптаційний резерв [31].

Головними засобами фармакологічної корекції психоемоційного стресу є бензодіазепіни, які опосередковано викликають активацію ГАМК-ергічної системи. Проте – це далеко не єдиний клас речовин, здатних підвищити резерви організму в боротьбі зі стресом. Наприклад, ноотропи розглядаються як циклічний аналог ГАМК, і їх застосування сприяє підвищенню її змісту [42]. Ноотропні препарати активують діяльність головного мозку, покращують здатність до навчання і розумовій роботі, підвищують стійкість центральної нервової системи (ЦНС) до ушкоджувальних впливів [8].

На молекулярному рівні ноотропи мають в основному антигіпоксичну та ерготропну дію, з якими пов'язаний їх ноотропний, актопротекторний (підвищення витривалості до фізичних навантажень) і дезінтоксикаційний ефекти. На нейрональному рівні реалізуються стимулювальна, нейростабілізуювальна дії, що може проявлятися психостимулювальним, транквілізаторним, протисудомним та іншими ефектами [4]. Поєднання антигіпоксичної та ерготропної дії з нейро-і пси-

хотропними властивостями значно розширює сферу застосування лікарських засобів даного класу. У практиці екстремальної медицини ноотропи полімодальної дії використовують для медикаментозної терапії функціональних розладів і захворювань, а також для фармакологічної корекції стомлення. Вкрай важлива їх здатність нормалізувати взаємодію кортикальних і субкортикальних відділів головного мозку, порушення якого лежить в основі патогенезу ряду неврологічних захворювань [11].

Саме ноотропи можуть відігравати важливу роль у відповідь організму на емоційний стрес. Якщо пригнічення транквілізаторами відповіді ЦНС на стрес-реакцію є класичним варіантом пасивного захисту (тобто стреспротекторна, антистрессова дія), то ноотропи дозволяють сформувати «активний захист» від стресу, підвищуючи тим самим стійкість організму і його адаптаційні можливості [4].

Виходячи з уявлень про провідну роль ЦНС у регуляції адаптивної діяльності та враховуючи специфічні фармакологічні властивості ноотропних препаратів, можна припустити, що їх застосування здатне давати не просто стреспротекторний, а саме адаптогенний ефект [3].

Результати експериментів на тваринах і клінічні дослідження підтвердили це припущення. Показано, що на відміну від психостимуляторів ноотропні препарати сприяють збереженню, а не виснаженню резервних можливостей організму при стресових впливах і здатні регулювати адекватність реакції залежно від сили стресу [3].

Таким чином, основним напрямом оптимізації премедикації в умовах амбулаторного стоматологічного прийому є не тільки врахування рівня психоемоційного напруження, наявності супутньої соматичної патології, але й адаптації засобів премедикації до індивідуально зумовленої, генетично детермінованої реакції пацієнта на емоційний стрес із метою не тільки підвищення ефективності та безпеки втручання, а й зменшення ймовірності необґрунтованого або неефективного застосування лікарських засобів.

### Література

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства / Ю.А. Александровский // Руководство для врачей. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. – 576 с.
2. Александровский Ю.А. Клинико-физиологическая оценка эффективности ноотропного препарата фенотропил в психиатрической практике / Ю.А. Александровский, А.С. Аведисова, В.И. Ахапкина: материалы Рос. нац. конгресса [«Человек и лекарство»]. – М., 2004. – С. 59.
3. Ахапкина В.И. Экспериментальная и клиническая фармакология препарата фенотропил / В.И. Ахапкина: материалы Рос. нац. конгресса [«Человек и лекарство»]. – М., 2004. – С. 70-71.
4. Ахапкина В.И. Влияние ноотропных препаратов на повышение резистентности организма

- к воздействию экстремальных факторов / В.И. Ахапкина, Т.А. Воронина, Л.Г. Полевой: материалы Всесоюзной конференции по космической биологии и авиакосмической медицине: тез. докладов. – М., 1990. – С. 14.
5. Эффективность фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости: материалы 11-го Российского национального конгресса [«Человек и лекарство»] / В.И. Ахапкина, А.И. Федин, А.С. Авдисова [и др.]. – <http://medi.ru/doc/310109.htm>.
  6. Бажанов Н.Н. Обезболивание в поликлинической стоматологической практике / Н.Н. Бажанов, С.С. Ганина. – М., 1979. – 190 с.
  7. Бадыштов Б.А. Фенотипы реакции здоровых добровольцев на эмоциональный стресс и бензодиазепиновые транквилизаторы: автореф. дис. на соискание уч. степ. д-ра мед. наук / Б.А. Бадыштов. – М., 1998. – 36 с.
  8. Воронина Т.А. Ноотропные препараты, достижения и перспективы / Т.А. Воронина, С.Б. Середенин // Эксперим. клин. фармакол. – 1998. – № 4. – С. 3-9.
  9. Ганнушкин П.Б. Избранные труды / П.Б. Ганнушкин. – М.: Медицина, 1964. – 292 с.
  10. Гурешидзе А.О. Экспериментальное исследование антистрессорных и обезболивающих свойств мексидола в инъекционной лекарственной форме для целей премедикации на амбулаторном стоматологическом приеме: автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / А.О. Гурешидзе. – М., 2003. – 19 с.
  11. Дамулин И.В. Применение энцефабола в неврологической практике / И.В. Дамулин // Неврол. ж. – 2002. – № 7 (3). – С. 33-38.
  12. Демина Н.А. Эмоционально-личностные особенности пациентов при амбулаторном лечении стоматологических заболеваний: автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. психол. наук / Н.А. Демина. – М., 1999. – С. 20.
  13. Состояние реактивной тревожности у пациентов при протезировании зубными коронками / В.А. Клемин, Ю.П. Бешевли, А.Н. Орда [и др.] // Стоматология. – 2002. – № 2. – С. 37-39.
  14. Колосова С.А. Результаты клинических исследований применения фенотропила при лечении астенических расстройств психогенного генеза: материалы 11-го Российского национального конгресса [«Человек и лекарство»] / С.А. Колосова, О.В. Воробьева, В.И. Ахапкина. – М., 2004. – <http://medi.ru/doc/310103.htm>.
  15. Котова М.А. Подбор премедикации пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией в условиях стоматологического приема: автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / М.А. Котова. – М., 2004. – С.23.
  16. Краснов В.Н. Фенотропил как адаптогенное и ноотропное средство: материалы 11-го Российского национального конгресса [«Человек и лекарство»] / В.Н. Краснов, В.П. Коханов, В.И. Ахапкина. – М., 2004. – <http://medi.ru/doc/310103.htm>.
  17. Критерии выбора средств для премедикации в амбулаторной стоматологической практике / С.А. Рабинович, А.В. Новиков, Е.Г. Лобанова [и др.] // Стоматология. – 2006. – № 5. – С. 24-28.
  18. Курашвили А.Е. Физиологические функции вестибулярной системы / А.Е. Курашвили, В.И. Бабиак. – Л.: Медицина, 1975. – 227 с.
  19. Ларенцова Л.И. Профессиональный стресс врачей-стоматологов и методы его коррекции: автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук / Л.И. Ларенцова. – М., 2003. – 40 с.
  20. Мишунин Ю.В. Способ потенцирования местной анестезии при удалении зуба и экстирпации пульпы / Ю.В. Мишунин // Стоматология. – 2002. – № 4. – С. 42-43.
  21. Назарова М.А. Прогнозирование необходимости премедикации у пациентов с различным типом сосудистых реакций в условиях стоматологической поликлиники: автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / М.А. Назарова. – Л., 1991. – 20 с.
  22. Результаты сравнительного изучения психофизиологических факторов, влияющих на осознание (оценку) боли при проведении терапевтических стоматологических вмешательств / Л.В. Петровская, Ю.М. Максимовский, Е.В. Зорян [и др.] // Стоматология. – 2003. – № 2. – С. 15-20.
  23. Рабинович С.А. Современные технологии местного обезболивания / С.А. Рабинович. – М., 2000. – 144 с.
  24. Прогноз индивидуальных реакций на эмоциональный стресс и бензодиазепиновые транквилизаторы / С.Б. Середенин, Б.А. Батыштов, Г.Г. Незнамов [и др.] // Эксперим. клин. фармакол. – 2001. – № 64 (1). – С. 3-12.
  25. Середенин С.Б. Влияние психотропных препаратов на поведение инбредных мышей в условиях эмоционального стресса / С.Б. Середенин, А.А. Ведерников // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1979. – № 7. – С. 14-16.
  26. Трезубов В.Н. Психоэмоциональное напряжение у больного на приеме врача-стоматолога / В.Н. Трезубов // Стоматология. – 1986. – № 65 (5). – С. 81-84.
  27. Туровская З.Г. О соотношении типологических особенностей высшей нервной деятельности с некоторыми характеристиками вегетативного реагирования / З.Г. Туровская // В кн.: Проблемы дифференцированной психофизиологии. – М.: Прогресс, 1974. – С. 228-242.
  28. Allen E.M. Attitudes to conscious sedation in patients attending an emergency dental clinic. / E.M. Allen, N.M. Girdler // Prim. Dent Care. – 2005. – Vol. 12 (1). – P. 27-32.
  29. Dundes L.C. Strategies for combating dental anxiety / L.C. Dundes // J. Dent Educ Bare. – 2004. – Vol. 68 (11). – P. 1172-1177.
  30. Berggren U. Dental fear and avoidance: causes, symptoms, and consequences / U. Berggren, G.Meynert // J. Am. Dent. Ass. – 1984. – Vol. 109. – P. 247-251.

31. Brawman-Mintzer O. New trends in the treatment of anxiety disorders. / O. Brawman-Mintzer, K.A. Yonkers // *CNS Spect.* – 2004. – Vol. 9 (8): Suppl. 7. – P. 19-27.
32. Economou G.C. Dental anxiety and personality: Investigating the relationship between dental anxiety and self-consciousness / G.C. Economou // *J. Dent. Educ.* – 2003. – Vol. 67 (9). – P. 970-980.
33. Levin R.P. Helping your patients overcome dental phobia. / R.P. Levin // *Compend Contin Educ Dent.* – 2003. – Vol. 24 (8). – P. 10.
34. Effects of sounds generated by a dental turbine and a stream on regional cerebral blood flow and cardiovascular responses / R. Mishima, T. Kudo, Y. Tsunetsugu [et al.] // *Odontology.* – 2004. – Vol. 92 (1). – P. 54-60.
35. Moore R. The contribution of embarrassment to phobic dental anxiety: a qualitative research study / R. Moore, I. Brodsgaard, N. Rosenberg // *BMC Psychiat.* – 2004. – Vol. 4. – P. 10.
36. Sackett P.R. Correction for range restriction: an expanded typology / P.R. Sackett, H. Yang // *J. Appl Psychol.* – 2000. – Vol. 85, № 1. – P. 112-118.
37. Gender differences in dental anxiety: is the chair position important? / S. Settineri, F. Tati [et al.] // *J. Contemp Dent Pract.* – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 115-122.
38. An evaluation of self-reported oral health and health-related quality of life / A. Shimada, Y. Sasaki, G. Fanara [et al.] // *J. Med Dent Sci.* – 2005. – Vol. 52 (1). – P. 65-72.
39. Simmons D. Sedation and patient safety / D. Simmons // *Crit. Care Nurs Clin. North Am.* – 2005. – Vol. 17 (3). – P. 279-285.
40. Factors related to satisfaction with dental care among 23-year olds in Norway / E. Skaret, E. Berg, M. Raadal [et al.] // *Comm. Dent. Oral Epidemiol.* – 2005. – Vol. 33 (2). – P. 150-157.
41. Smith T.A. Fear of dental care: are we making any progress? / T.A. Smith, L.J. Heaton // *J. Am Dent Ass.* – 2003. – Vol. 134 (8). – P. 1101-1108.
42. Selective, orally active gamma-aminobutyric acid A<sub>5</sub> receptor inverse agonists as cognition enhancers / F. Sternfeld, R.W. Carling, R.A. Jelley [et al.] // *J. Med Chem.* – 2004. – Vol. 47 (9). – P. 2176-2179.
43. Udoye C.I. Dental anxiety among patients undergoing various dental treatments in a Nigerian teaching hospital / C.I. Udoye, A.O. Oginni, F.O. Oginni // *J. Contemp Dent Pract.* – 2005. – Vol. 6 (2). – P. 91-98.

#### КРИТЕРИАЛЬНОСТЬ В ВЫБОРЕ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРЕМЕДИКАЦИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА-СТОМАТОЛОГА

*А.Б. Беликов, В.П. Гавалешко, Г.И. Никоряк*

**Резюме.** Проведен аналитический обзор литературы, в котором проанализированы причины стресса на амбулаторном стоматологическом приеме. Представлена психологическая характеристика лиц с преобладающими астеническими чертами и показана зависимость эффективности применения различных групп психотропных фармакологических препаратов в зависимости от индивидуально-типологических особенностей личности.

**Ключевые слова:** амбулаторный стоматологический прием, стресс, психотропные фармакологические препараты, индивидуально-типологические черты личности.

#### CRITERIA IN SELECTING AGENTS FOR PREMEDICATION IN THE OUTPATIENT PRACTICE OF A DENTIST

*A.B. Belikov, V.P. Havaleshko, H.I. Nykoriak*

**Abstract.** An analytical bibliographical review analyzing the causes of stress during an inpatient stomatological reception has been carried out. A psychological characteristic of individuals with predominating asthenic personality traits is presented and a dependence of the efficacy of using different groups of psychotropic pharmacological agents, depending on the individual typological attributes of a personality is shown.

**Key words:** out-patient dental technique, stress, psychotropic pharmacological agents, personality, individual and typological features.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. Р.І. Рудницький

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 139-143

Надійшла до редакції 22.11.2011 року

УДК 61:621.397.13/398

*А.В. Владзимирський, В.В. Мозговой\*, О.М. Мельничук\*\*, І.В. Навчук\*\**

## ВИЗНАЧЕННЯ КЛЮЧОВИХ АСПЕКТІВ ЕЛЕКТРОННОГО МЕНЕДЖМЕНТУ ЯК СТРАТЕГІЧНОГО НАПРЯМКУ РОЗВИТКУ ОРГАНІЗАЦІЇ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького,  
КЛПЗ «Обласна протитуберкульозна лікарня»\*, м. Донецьк,  
Буковинський державний медичний університет\*\*, м. Чернівці

**Резюме.** Проведено аналітичний огляд джерел літератури для виявлення ключових принципів, систем, процесів й інструментів електронного менеджменту в охороні здоров'я. Визначено, що в даний час концепція електронного менеджменту найбільш розвинена в наступних напрямках охорони здоров'я: клінічна медицина (зокрема, керування організацією надання медико-санітарної допомоги пацієнтам із діабетом та пацієнтам з інфекційними захворюваннями, керування медикаме-

нтозною терапією), керування роботою спеціалізованих і багатопрофільних стаціонарів, організацією клінічних випробувань та вищої медичної освіти. Визначено, що подальший розвиток електронного менеджменту є одним із ключових напрямків вдосконалення організації охорони здоров'я.

**Ключові слова:** охорона здоров'я, організація, електронний менеджмент.

**Вступ.** Поліпшення й оптимізація інструментів і способів управління системою охорони здоров'я є постійно актуальним завданням. Стрімкий розвиток комп'ютерно-телекомунікаційних технологій забезпечив перетворення медицини за рахунок становлення концепції, систем й інструментів електронної охорони здоров'я (у тому числі – телемедицини) [1]. Однак важливо підкреслити, що різноманітні електронні засоби успішно використовуються для рішення управлінських завдань: в останні роки бурхливий розвиток одержали такі напрямки, як електронний уряд, електронний муніципалітет, електронний бізнес. Всі дані поняття мають на увазі використання комп'ютерно-телекомунікаційних технологій у менеджменті на різних рівнях. Такою ж реалією є електронний менеджмент в охороні здоров'я.

**Мета дослідження.** Провести аналітичний огляд джерел літератури для виявлення ключових принципів, систем, процесів й інструментів електронного менеджменту в охороні здоров'я.

**Матеріал і методи.** Використано бібліографічні бази даних Медичної бібліотеки Конгресу США ([www.pubmed.org](http://www.pubmed.org)), Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського ([www.nbuv.gov.ua](http://www.nbuv.gov.ua)), сервіси GoogleScholar, GoogleBooks. Застосовувалися методи аналізу й синтезу.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Передумови до розвитку електронного менеджменту в лікувально-профілактичних установах з'явилися в наукових публікаціях ще наприкінці 1980-х рр., при цьому мова йшла не просто про обмін документами в електронному варіанті, але саме про автоматизацію організації й управлінських виробничих процесів [21]. Однак дійсна реалізація ідей і концепцій електронного управління в охороні здоров'я почалася протягом останніх 5-7 років [18]. Важливо підкреслити, що не можна сполучати поняття електронного менеджменту й ІТ-менеджменту. Останній являє собою інженерно-економічне і логістичне керування безпосередньо комп'ютерно-телекомунікаційними системами ме-

дичних установ. Можна сказати, що ІТ-менеджмент - це керування інфраструктурою для електронного менеджменту в охороні здоров'я [12].

Електронний менеджмент спрямований на реалізацію й досягнення завдань системного менеджменту [24]. Основна ідея електронного менеджменту полягає в повному гнучкому супроводі управлінських процесів інформаційними (комп'ютерно-телекомунікаційними) технологіями. Звичайно основна схема роботи виглядає в такий спосіб: «Завдання – контроль кінцевого результату», тому основні проблеми менеджменту пов'язані з неможливістю зв'язатися з потрібною людиною (співробітником) у потрібний час, або одержати правильну інформацію в правильному місці, або бути впевненим, що необхідні дії вживають для одержання необхідних результатів. В електронному менеджменті схема роботи виглядає принципово інакше: «Завдання - контроль процесу й консультації - кінцевий результат». Розширення можливостей менеджменту комплексами комп'ютерно-телекомунікаційних технологій забезпечує можливість роботи керівників і співробітників у мультидисциплінарних багатифункціональних командах (при цьому локалізація окремих осіб визначена поточними завданнями) [10, 11]. Відзначимо, що для електронного менеджменту наявність комп'ютерно-телекомунікаційної інфраструктури є обов'язковою передумовою, у той час як електронний документообіг є основою [10]. В охороні здоров'я менеджмент електронним документообігом являє собою інтегрований процес електронного менеджменту, що складається з п'яти компонентів керування: безпекою, об'єктами, серверами, перевірками, звітністю [17, 23, 25]. Він дозволяє виконати наступні завдання:

- забезпечення використання документа більшою кількістю користувачів;
- контроль доступу залежно від ролей користувачів;
- допомога в простому збереженні й пошуку інформації;



- контроль валідності й відповідностей;
- зниження кількості дублюючої інформації;
- полегшення підготовки аналітичної інформації, звітів;
- поліпшення взаємодії.

У даний час концепція електронного менеджменту найбільш розвинена в наступних напрямках охорони здоров'я:

1. Керування організацією надання медико-санітарної допомоги пацієнтам з діабетом [5, 15].

На сьогодні даний напрямок (у рамках якого особливо виділяється модель Mayo-DEMS (diabetes electronic management system) є найбільш розвиненим [8, 19, 22]). Ціль вищевказаної моделі – редизайн організації надання допомоги на основі залучення клінічних протоколів, підтримки самоврядування пацієнта й використання медичних інформаційних систем.

Менеджмент медико-санітарної допомоги ґрунтується на постійному накопиченні, моніторингу й аналізі фізіологічної й супровідної інформації про стан пацієнта (зокрема – рівень фізичної активності, дієта, рівень глюкози, прийом медикаментів тощо), про рівень захворюваності, ускладнень, побічних дій медикаментів і т.д. Масив різнопланової інформації (епідеміологічної, фізіологічної й т.д.) є основою для підтримки прийняття управлінських рішень, оптимізації виробничих процесів, удосконалювання організації медико-санітарної допомоги даному контингенту.

Реалізація: система з індивідуального комплексу й електронного реєстру.

Перший компонент являє собою спеціальне програмне забезпечення, що працює за архітектурою клієнт-сервер (клієнтська частина встановлюється на КПК пацієнта, серверна – являє собою централізовану базу даних електронних записів пацієнта з можливістю веб-доступу для перегляду інформації медичним персоналом), канали зв'язку – бездротовий Інтернет (IP-протокол). У місці надання допомоги система використовується всіма учасниками процесу: лікарями, медсестрами, дієтологами, інструкторами. Другий – централізована база даних із веб-доступом або клієнтським програмним забезпеченням для поповнення, редагування й обробки епідеміологічних і суміжних даних [5, 15].

Ефективність електронного менеджменту медико-санітарної допомоги пацієнтам з діабетом полягає в:

- якісній супервізії й координації роботи віддалених, територіально-розподілених медичних установ (точок надання допомоги) з боку центральної спеціалізованої лікувально-профілактичної установи;
- можливості якісної аналітичної обробки медичної і суміжної інформації зі швидким генеруванням різних звітів для постійного аудиту якості медико-санітарної допомоги;
- поліпшенні організації діагностичної роботи (зокрема, в оптимізації кількості й строків щорічних обстежень судин кінцівок і органів зору,

підвищенні кількості епізодів виявлення підвищеного гліколізованого гемоглобіну);

- реалізації постійного моніторингу стану пацієнтів і поточного контролю метаболізму;
- вираженому поліпшенні відповідності лікувальних заходів, проведених на первинному й вторинному рівнях медико-санітарної допомоги, офіційним клінічним протоколам (у тому числі завдяки реалізації систем підтримки прийняття організаційних і клінічних рішень) [5, 8, 15, 19, 22].

При цьому відзначено, що електронний менеджмент впливає на клінічні результати лікування пацієнтів з діабетом на первинному рівні медико-санітарної допомоги.

2. Управління організацією надання медико-санітарної допомоги пацієнтам з інфекційними захворюваннями [16].

Звичайне керування процесом надання медико-санітарної допомоги пацієнтам з інфекційними захворюваннями базується на ручному накопиченні, обробці й поширенні інформації, що являють собою тяжку, ресурсо- і часововитратну працю. Основне завдання електронного менеджменту в даній ситуації – знизити адміністративне навантаження, пов'язане з накопиченням і аналізом паперових документів, забезпечити можливість постійного моніторингу ситуації й підтримки прийняття рішень відповідно до клінічних протоколів.

Реалізація: інформаційні системи з архітектурою «клієнт-сервер» для централізованого автоматичного накопичення й моніторингу даних про процес лікування інфекційного захворювання, відповідних лабораторних даних, а також – для забезпечення інтелектуальної підтримки прийняття рішень, забезпечення швидкої й простої аналітичної обробки даних, підготовки звітів, підвищення економічної ефективності [16].

Доведено, що ефективний електронний менеджмент у наш час є одним із критичних факторів організації й моніторингу якості медико-санітарної допомоги пацієнтам з описаними інфекційними хворобами (зокрема – ВІЛ, гепатит С) [16]. На основі епідеміологічних даних про поширеність і тенденції розвитку туберкульозу буде справедливим розширити даний постулат і на сферу фтизіатрії, особливо – на мультирезистентний туберкульоз.

3. Керування роботою спеціалізованих і багатопрофільних стаціонарів [3, 20].

Менеджмент госпітальних відділень і лікувально-профілактичних установ ґрунтується на застосуванні комплексних медичних інформаційних систем, у які інтегровані діагностичні прилади, монітори та інше цифрове медичне устаткування. Менеджмент у даному аспекті сфокусований на керування лікувально-діагностичним процесом і потоками пацієнтів. Виробничий процес (workflow) лікувально-профілактичної установи при цьому розглядається як сукупність повторюваних консультацій і відновлень статусу пацієнта в процесі виконання лікувальної програми й об-

міну відповідною інформацією між всіма залученими співробітниками й службами. Процеси й завдання визначаються як відкриті, виконувані, завершені, скасовані [20].

Реалізація: комплексна медична інформаційна система (МІС), що дозволяє вести електронні медичні записи, розглядається як універсальне середовище для електронного менеджменту в охороні здоров'я. МІС обов'язково оснащується спеціальними аналітичними інструментами, що дозволяють проводити реальночасовий напівавтоматичний або автоматичний аналіз потоку фізіологічних даних (від діагностичних приладів, моніторів і т.д.) для виявлення станів, що передують ускладненням, пошуку нових залежностей між показниками потоку даних і латентних медичних станів.

Даний підхід забезпечує:

- полегшення рутинної обробки великого потоку інформації (у т.ч. фізіологічної) за рахунок автоматичного аналізу й зниження несвоєчасних запитів на ті або інші інформаційні блоки;
- оптимізацію керування потоками пацієнтів;
- поліпшення виробничих процесів (оптимізація використання трудового часу за рахунок контролю документів, надання певної інформації тільки цільовій групі персоналу, мобільність персоналу (багато завдань можуть виконуватися в будь-якій точці установи без «прив'язки» до певних кабінетів і т.д.), прискорення формування й початку виконання лікувальної програми за рахунок більш ефективної і швидкої взаємодії діагностичних служб, лікаря й інших, залучених у процес співробітників і служб);
- скорочення строків госпіталізації й поліпшення результатів лікування [3, 20].

4. Керування медикаментозною терапією [13].

Даний напрямок сфокусований на підтримці й контролі пацієнтів, що одержують медикаментозну терапію на амбулаторному етапі лікування.

Реалізація: системи складаються з апаратного й програмного компонентів. Перший являє собою комп'ютеризований дозатор, запрограмований представниками лікувально-профілактичної установи. За допомогою спеціальних контейнерів дозатор може формувати індивідуальні дози десяти різних фармпрепаратів («заправлення» приладу медикаментами в середньому виконується 1 раз на місяць). За допомогою комп'ютерної (Інтернет) або телефонної мережі дані від дозатора надходять у центральну базу даних (програмний компонент). Останній дозволяє синхронізувати й доповнювати дані про медикаментозну терапію в амбулаторних умовах із записами в медичній інформаційній системі, виконаними на госпітальному етапі лікування; може надати повний список використаних і використовуваних медикаментів, повну історію медичної допомоги, схему дозувань, історію змін тактики, схеми лікування, дозволяє вести облікову документацію.

Відповідальний медичний працівник (лікар, патронажна медсестра) може здійснювати роботу із програмним компонентом дистанційно через веб-інтерфейс, у тому числі для контролю, модифікації лікувальної програми й дозувань, одержання інформації про первинну медикаментозну схему, зміни в дозуванні, «заправлення» дозатора медикаментами, пропущених пацієнтом дозах і т.д.

Електронний менеджмент амбулаторною медикаментозною терапією забезпечує [13]:

- зменшення помилок при ідентифікації й дозуванні фармпрепаратів;
- телемоніторинг видів і часу прийому медикаментів, побічних ефектів;
- контроль процесу й результатів медикаментозної терапії;
- зменшення кількості ускладнень, несприятливих результатів.

5. Керування організацією клінічних випробувань [4].

Менеджмент мультицентрових клінічних випробувань ґрунтується на застосуванні територіально-розподілених мереж і централізованих баз даних для спільного використання віддаленими один від одного групами дослідників, загального моніторингу, аналізу й накопичення результатів.

Реалізація: звичайно являє собою різні моделі й архітектури інформаційних систем, що ґрунтуються на принципі «клієнт-сервер» [4].

6. Керування організацією вищої медичної освіти [2, 6].

Електронний менеджмент у вищій медичній освіті забезпечує ефективні управлінські процеси, реалізацію безперервної медичної освіти й побічно впливає на якість і доступність медичної допомоги.

Реалізація: у вигляді веб-системи (архітектура «клієнт-сервер»), що включає бази даних і інструменти стратегічного, академічного, фінансового й організаційного компонентів для моніторингу внутрішніх і зовнішніх процесів з метою підтримки в прийнятті рішень, для взаємодії й зворотного зв'язку з колективом, накопичення й обробки індивідуальних електронних записів [9, 14].

Таким чином, можна сформулювати наступні аспекти електронного менеджменту в охороні здоров'я.

Принципи електронного менеджменту в охороні здоров'я:

1. Електронний менеджмент базується на спільному використанні захищених комп'ютерно-телекомунікаційних платформ, що дозволяють автоматизувати функції керування. Медичні інформаційні системи, телемедичні системи, окремі продукти електронної охорони здоров'я, системи менеджменту знань, менеджменту персоналом, менеджменту електронним документообігом і т.д. входять до складу захищених комп'ютерно-телекомунікаційних платформ, що дозволяють автоматизувати функції управління в охороні здоров'я.

2. Управлінські рішення базуються на оперативному аналізі постійно поповнюваної в результаті моніторингу інформації; моніторинг і аналіз виконуються автоматизовано.

3. Комп'ютерно-телекомунікаційні технології забезпечують автоматизацію виробничих процесів, а не тільки обмін документами.

4. Електронний документообіг в охороні здоров'я базується на методиці контролю документа з розширенням арсеналу коштів для забезпечення інформаційної безпеки.

5. Електронний менеджмент спрямований на досягнення наступних цілей:

- оптимізувати виробничі процеси шляхом модернізації трудової діяльності, обліку робочого часу, контролю документів;
- реалізувати підтримку управлінських рішень на основі поточної аналітичної обробки постійного потоку інформації;
- оптимізувати економічну діяльність;
- поліпшити логістичну керованість системи охорони здоров'я;
- підвищити клінічну результативність.

Системи електронного менеджменту в охороні здоров'я являють собою апаратно-програмні комплекси, побудовані на основі архітектури «клієнт-сервер» і засновані на веб-технологіях. Серверна частина являє собою централізовану базу даних з інструментами для обробки інформації. Клієнтська частина являє собою або спеціальне програмне забезпечення, або стандартний веб-браузер, що дозволяє безпечно працювати із центральною базою даних і аналітичними інструментами. Для взаємодії клієнтської і серверної частини використовуються комп'ютерні мережі (IP-протокол). Для забезпечення безпеки застосовуються або захищені канали зв'язку, або криптографічні засоби.

Інструменти електронного менеджменту в охороні здоров'я являють собою сукупність елементів IT-інфраструктури й вищевказаних систем електронного менеджменту, сфокусовані на виконанні наступних завдань:

- постійного збору й накопиченні певних видів інформації;
- моніторингу критичних показників і параметрів;
- аналітичної обробки інформації;
- підтримки прийняття управлінських і клінічних рішень;
- контролю документів й інформації;
- забезпечення взаємодії територіально-розподілених об'єктів.

Процеси електронного менеджменту в охороні здоров'я являють собою виконання основних і конкретних функцій керування за допомогою застосування вищевказаних систем й інструментів. До подібних функцій у сфері організації охорони здоров'я насамперед належать: прогнозування й планування; організація й керування роботою; координація й регулювання; керування виробничими процесами; оперативне керування

установою(ами); організація роботи з кадрами; керування знаннями; матеріально-технічна й фінансова діяльність; аудит, контроль, аналіз.

### Висновки

1. На основі вищевикладеного можна констатувати, що подальший розвиток електронного менеджменту є одним із ключових напрямків вдосконалення організації охорони здоров'я.

2. Визначено, що в даний час концепція електронного менеджменту найбільш розвинена в наступних напрямках охорони здоров'я: клінічна медицина (зокрема, керування організацією надання медико-санітарної допомоги пацієнтам з діабетом, управління організацією надання медико-санітарної допомоги пацієнтам з інфекційними захворюваннями, керування медикаментозною терапією), керування роботою спеціалізованих і багатопрофільних стаціонарів, керування організацією клінічних випробувань, керування організацією вищої медичної освіти.

3. Узагальнені та сформульовані основні принципи, процеси, системи та інструменти електронного менеджменту в охороні здоров'я.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у науково-обґрунтованій адаптації виявлених принципів, систем, інструментів і процесів до різних сфер клінічної медицини.

### Література

1. Владзимирский А.В. Телемедицина [монографія] / Антон Вячеславович Владзимирский. – Донецк: Изд-во «Ноулідж» (Донецкое отделение), 2011. – 436 с.
2. Петров Е.П. Влияние электронных систем обучения на образование и менеджмент. Экономика, статистика и информатика / Е.П. Петров, И.Е. Петров // Вестник УМО. – 2008. – № 2. – С. 62-69.
3. Real-time analysis for intensive care: development and deployment of the artemis analytic system / M. Blount, M.R. Ebling, J.M. Eklund [et al.] // IEEE Eng Med Biol Mag. – 2010, Mar-Apr. – Vol. 29, № 2. – P. 110-118.
4. Team building: electronic management-clinical translational research (eM-CTR) systems / A. Cecchetti, B. Parmanto, M. Vecchio [et al.] // Clin. Transl. Sci. – 2009, Dec. – Vol. 2, № 6. – P. 449-455.
5. Impact of a diabetes electronic management system on patient care in a community clinic / J. East, P. Krishnamurthy, B. Freed [et al.] // Am. J. Med. Qual. – 2003, Jul-Aug. – Vol. 18, № 4. – P. 150-154.
6. Electronic management systems / H. Eplee, B. Murray, J.H. Revere [et al.] // Eur. J. Dent Educ. – 2002. – Vol. 6, Suppl. 3. – P. 152-160.
7. Jones D. Impact of a PDA-based diabetes electronic management system in a primary care office / D. Jones, W. Curry // Am. J. Med. Qual. – 2006, Nov-Dec. – Vol. 21, № 6. – P. 401-407.
8. DEMS - a second generation diabetes electronic management system / C.A. Gorman, B.R. Zim-

- merman, S.A. Smith [et al.] // *Comput Methods Programs Biomed.* – 2000, Jun. – Vol. 62, № 2. – P. 127-140.
9. Hashim F. Ensuring participatory based decision-making practice in Higher Education through E-management: A faculty initiative / *Recent Advances in e-Activities, Informationa Security and Privace* / F. Hashim, G. Mahabubul, S. Siraj // WSEAS Press. – 2009. – P. 280-285.
  10. He G. E-Enterprise and E-Management Concept and Process Model Research / G. He, R. Chen: *International Conference [Wireless Communications, Networking and Mobile Computing]*, (Shanghai, 21-25 Sept. 2007). – Shanghai, 2007. – P. 3557-3560.
  11. Heller R. Electronic Managment: Making the most of the new technological opportunities / R. Heller. – Режим доступу – <http://www.thinking-managers.com/management/electronic-management.php>.
  12. The status of IT service management in health care – ITIL in selected European countries / A. Hoerbst, W.O. Hackl, R. Blomer, E. Ammenwerth // *BMC Med Inform Decis Mak.* – 2011, Dec. – Vol. 21, № 11(1). – P. 76.
  13. Kaufman M.B. Electronic medication management system available to improve medication adherence / M.B. Kaufman. – Режим доступу – <http://formularyjournal.modernmedicine.com/formulary/Technology+News/Electronic-medication-management-system-available-/ArticleStandard/Article/detail/520965>.
  14. Kulkarni A. Macroscopic view on the structure of the e-Management control and evaluation system for the university of technology, Jamaica / A. Kulkarni, V. Pougatchev // *Internat. J. of Information Technology and Knowledge Management.* – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 243-252.
  15. Lutes K. Diabetic e-Management System (DEMS) // *Information Technology: New Generations, 2006* / K. Lutes, K. Chang, I. Baggili: *Third International Conference, (Las Vegas, 10-12 April 2006).* – Las Vegas, 2006. – P. 619-624.
  16. Marcu A. A comprehensive infectious disease management system / A. Marcu, J. Farley // *Stud Health Technol Inform.* – 2009. – Vol. 143. – P. 364-367.
  17. Mauthe A. Professional Content Management Systems: Handling Digital Media Assets / A. Mauthe, P. Thomas // *John Wiley & Sons.* – 2004. – 314 p.
  18. e-Management and Quality Assurance / *Proceedings of ICALEPCS* / G. Milcinski, J. Dovic, J. Kamenik [et al.] // *Gyeongju, Korea, 2003.* – P. 29-31.
  19. The impact of planned care and a diabetes electronic management system on community-based diabetes care: the Mayo Health System Diabetes Translation Project / V. Montori, S. Dinneen, C. Gorman [et al.] // *Diabetes Care.* – 2002, Nov. – Vol. 25, № 11. – P. 1952-1957.
  20. Saw C. Management: Workflow in Treatment Planning Section / C. Saw, M. Ferenci, H.E. Wagner // *Med. Phys.* – 2009. – Vol. 36. – P. 2770.
  21. Sedor P. EDI: electronic management is almost a reality / P. Sedor // *Hospitals.* – 1989, Dec 5. – Vol. 63, № 23. – P. 65-66, 68-69.
  22. Impact of a diabetes electronic management system on the care of patients seen in a subspecialty diabetes clinic / S. Smith, M. Murphy, T. Huschka [et al.] // *Diabetes Care.* – 1998, Jun. – Vol. 21, № 6. – P. 972-976.
  23. Strohmeier S. Research in e-HRM: Review and implications / S. Strohmeier // *Human Resource Management Review.* – 2007. – № 17 (1). – P. 19-37.
  24. Tan J. E-health care information systems: an introduction for students and professionals / J. Tan // *John Wiley & Sons, 2005.* – 589 p.
  25. The Electronic Document Management Workflow. – 2010. – Режим доступу – [www.electronicdocumentmanagementreview.com](http://www.electronicdocumentmanagementreview.com).

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛЮЧЕВЫХ АСПЕКТОВ ЭЛЕКТРОННОГО МЕНЕДЖМЕНТА КАК СТРАТЕГИЧЕСКОГО НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

*А.В. Владимирский, В.В. Мозговой, А.Н. Мельничук, И.В. Навчук*

**Резюме.** Проведен аналитический обзор литературных источников для выявления ключевых принципов, систем, процессов и инструментов, электронного менеджмента в здравоохранении. Установлено, что в данное время концепция электронного менеджмента наиболее развита в следующих направлениях: клиническая медицина (в частности, управление организацией оказания медико-санитарной помощи пациентам с диабетом и пациентам с инфекционными заболеваниями, управление медикаментозной терапией), управление работой специализированных и многопрофильных стационаров, организацией клинических испытаний и высшего медицинского образования. Показано, что последующее развитие электронного менеджмента является одним из ключевых направлений совершенствования организации здравоохранения.

**Ключевые слова:** здравоохранение, организация, электронный менеджмент.

ASCERTAINING THE KEY ASPECTS OF ELECTRONIC MANAGEMENT  
AS A STRATEGIC TREND FOR THE DEVELOPMENT OF THE  
ORGANIZATION OF HEALTH PROTECTION

*A.V. Vladzimirskyi, V.V. Mozhovi, O.M. Mel'nychuk\*\*, I.V. Navchuk\*\**

**Abstract.** The authors have carried out an analytical review of bibliographical sources with a view of revealing the key principles, systems, processes and instruments of electronic management in health protection. It has been found out that at present the conception of electronic management is developed best in the following fields of health care: clinical medicine (specifically, management of the organization of rendering medicosanitary aid to diabetic patients and those with infection diseases, controlling medicament therapy), management of the work of referral and multifield hospital, the organization of clinical trials and higher medical education. It has been found out that further development of electronic management is one of the key trends of updating the organization of health protection.

**Key words:** health protection, organization, electronic management.

M. Gorkyi National Medical University (Donets'k)  
"Regional Antituberculosis Hospital" (Donets'k)  
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.Л. Таралло

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 144-149

Надійшла до редакції 22.02.2012 року

---

© А.В. Владимірський, В.В. Мозговой, О.М. Мельничук, І.В. Навчук, 2012

УДК 378.091.212-054.6

*Э.А. Глазков*

АДАПТАЦИЯ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ К УСЛОВИЯМ  
ЖИЗНИ И УЧЁБЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко

---

**Резюме.** В статье приведен теоретический анализ подходов к изучению адаптации студентов, сравнительная характеристика составляющих процесса адаптации студентов. Определена необходимость исследования

проблемы адаптации иностранных студентов в высших учебных заведениях Украины.

**Ключевые слова:** адаптация студентов к обучению, адаптация иностранных студентов.

---

Интернационализация современного высшего образования актуализирует проблему адаптации иностранных студентов к чуждой им действительности высшей школы незнакомой страны. Примерно двое из ста обучающихся в высшей школе в мире на настоящий момент – иностранные студенты, среди которых в количественном отношении традиционно преобладают граждане развивающихся стран [1, 2, 9].

Адаптационные возможности являются предметом изучения целого ряда наук, включая все гуманитарные и медико-биологические науки. Тем не менее, общепринятого определения понятия адаптации нет. Различают адаптацию как процесс и адаптированность, как наиболее устойчивое состояние организма в новых условиях (результат процесса адаптации). С точки зрения физиологических резервов организма, различают срочную и долговременную адаптацию [6].

Несмотря на различия между социальной, физиологической, психологической, биосоциальной, социокультурной и прочими видами адаптации, в реальности, переплетаясь, они оказываются отдельными аспектами единого процесса [3, 4, 5].

Условия учёбы в вузе ставят повышенные требования к адаптивным механизмам студентов. Большинство нервно-психических и психосоматических расстройств, которые возникают у студентов, являются результатом нарушения процесса адаптации к условиям учёбы и выражают неустойчивость адаптивных механизмов в длительных и кратковременных экстремальных ситуациях [10, 13, 14].

Трудности адаптации иностранных студентов отличительны по содержанию от трудностей украинских студентов (преодоление дидактического барьера), зависят от национальных и региональных характеристик и изменяются от курса к курсу. В целом этапы адаптации иностранных студентов к новой языковой, социокультурной и учебной среде складываются из вхождения в студенческую среду, усвоения основных норм интернационального коллектива, выработки собственного стиля поведения, формирование устойчивого положительного отношения к будущей профессии, преодоление «языкового барьера», усиление чувства академического равноправия [2, 4, 8, 11].

---

© Э.А. Глазков, 2012

Состояние здоровья студентов определяется их адаптационными резервами в процессе обучения. Физиологическую адаптацию рассматривают как устойчивый уровень активности и взаимосвязи функциональных систем, органов и тканей, а также механизмов управления, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность организма студента [7].

Обучение иностранных студентов проводится в межнациональных учебных группах – общение с представителями других стран и повседневная учебная деятельность оказывают существенное влияние на формирование личности студента [8]. Адаптация к группе, как правило, включает элементы рационального поведения – осознание и оценка внутригрупповой ситуации служат основой ориентировки в ней и формируют внутреннюю составляющую адаптации (интернализацию групповых норм, целей, ценностей) и внешнюю, поведенческую (соответствие групповым требованиям и ожиданиям). К социально-психологическим характеристикам межнациональных учебных групп относят оценку студентом группы в целом и межличностных отношений в ней, субъективное представление о собственном положении и положении других членов группы, видение преобладающих в группе целей, ценностей, интересов, настроений. Иностранному студенту необходимо привыкнуть к новым климатическим и бытовым условиям, к новой образовательной системе, к новому языку общения, к интернациональному характеру учебных групп и потоков и т.д. Основной проблемой успешного вхождения иностранных студентов в учебный процесс является противоречие между уровнем готовности (коммуникативной компетенции) иностранных студентов к восприятию учебной информации и требованиями высшей школы [2, 4, 9, 10, 12].

Адаптация студентов к образовательным условиям имеет фазный характер, обусловленный разнообразными специфическими (учебными) и неспецифическими (поведенческими, бытовыми и др.) факторами. Процесс адаптации студентов отражает сложный и длительный процесс обучения и предъявляет высокие требования к пластичности психики и физиологии молодых людей. Наиболее активные процессы адаптации к новым условиям студенческой жизни происходят на первых курсах. Причём адаптация студентов, проживающих в отрыве от родителей (в общежитии, арендуемой квартире) протекает тяжелее и часто приводит к возникновению разнообразных соматических и психоневрологических патологических состояний [1, 7, 13, 15].

Абсолютное большинство иностранных студентов по приезду в Украину сталкивается со множеством трудностей как физиологического (привыкание к климату, кухне), так и социально-психологического характера (приспособление к бытовым условиям, нормам поведения и требованиям учебной деятельности). Самая сложная область адаптации – учебная деятельность, что обу-

словлено необходимостью достижения высокого уровня владения русским языком, достаточного для приобретения профессионально значимых знаний и навыков. Большинство иностранных студентов считают свой уровень владения русским языком достаточным для повседневного общения, но недостаточным для учебного процесса. Задача вуза в этот сложный для молодого человека период помочь ему как можно быстрее и успешнее адаптироваться к новым условиям обучения, влиться в ряды студенчества [2, 3, 5, 9, 11].

Учитывая вышеизложенное, можно констатировать необходимость создания условий для оптимизации процесса адаптации иностранных студентов к учебному процессу в высшей школе. При этом адаптацию следует рассматривать как комплексную программу, успешность которой определяется множественными параметрами и критериями, позволяющими улучшить качество обучения иностранных студентов и достичь наилучших академических результатов.

### Литература

1. Адаптация первокурсников: проблемы и тенденции / Л.Н. Боронина, Ю.Р. Вишневецкий, Я.В. Дидковская [и др.] // Университетское управление: практика и анализ. – 2001. – № 4 (19). С. 87-94.
2. Антонова В.Б. Психологические особенности адаптации иностранных студентов к условиям жизни и обучения в Москве / В.Б. Антонова // Вест. ЦМО МГУ. – 1998. – № 1. – С. 125-133.
3. Барко В.І. Психологічна діагностика / І.В. Барко, О.В. Шаповалов, В.Г. Панок // Прак. психол. та соц. робота. – 1998. – № 9. – С. 27-30.
4. Березовин Н.А. Адаптация студентов к жизнедеятельности вуза: психолого-педагогические аспекты / Н.А. Березовин // Выбранные научные работы БДУ. – Минск. – 2001. – С. 11-25.
5. Бойко І.І. Психологічна адаптація підлітка до нових умов навчання / І.І. Бойко // Психологія. Зб. наук. праць. – Вип. 2. – К.: НПУ, 1999. – С. 92-96.
6. Георгиевский А.Б. Эволюция адаптаций. Историко-методологическое исследование / А.Б. Георгиевский. – Л.: Наука, 1989. – 188 с.
7. Данияров С.Б. Взаимосвязь физиологических и психологических показателей в процессе адаптации у студентов / С.Б. Данияров, В.В. Соложенкин, И.Г. Краснов // Психол. ж. – 1989. – Т. 10, № 1. – С. 98-106.
8. Дмитриев В.Ю. Опыт социально-психологического скрининга факторов адаптивной активности студентов педагогического ВНЗ / В.Ю. Дмитриев // Вісн. Чернігів. держ. педагог. ун-ту: Психологічні науки. – Чернігів. – 2002. – С. 25-37.
9. Зданевич Л.В. Як живеться студентів? / Л.В. Зданевич // Гуманітарні науки. – 2005. – № 2. – С. 174-179.
10. Ільєнко М. Морфологічні критерії компенсації сенсорних структур людей із обмеженими

- можливостями / М. Ільєнко, В. Новотний // Тези доповідей. Актуальні проблеми навчання та виховання людей в інтегрованому освітньому середовищі, 2008. – С. 233-235.
11. Казміренко В.П. Програма дослідження психосоціальних чинників адаптації молоді людини до навчання у ВНЗ та майбутньої професії / В.П. Казміренко // *Практ. психол. та соц. робота.* – 2004. – № 6 – С. 76-78.
  12. Коваленко А. Психологія розуміння творчих задач / А. Коваленко // *Психологія та суспільство.* – 2004. – № 4. – С. 110-128.
  13. Кондратова Н.О. Проблеми адаптації студентів ВНЗ: зміст, форми, психологічна специфіка / Н.О. Кондратова // *Психологія.* Зб. наук. праць. – Вип. 2. – К.: НПУ, 1999. – С. 189-196.
  14. Ляхова І. Використання системного аналізу процесу адаптації студентів-першокурсників / І. Ляхова, О. Учитель // *Рідна школа.* – 2001. – № 1. – С. 61-63.
  15. Макаренко Н.В. Связь индивидуальных психологических свойств с успешностью обучения в вузе / Н.В. Макаренко, В.И. Вороновская, В.М. Панченко // *Психол. ж.* – 1991. – Т. 12, № 6. – С. 98-104.
  16. Посохова С.Г. Психология адаптирующейся личности / С.Г. Посохова. – СПб., 2001. – 240 с.
  17. Эрендженова В.К. Некоторые особенности восприятия учащимися учебного материала // *Кичиконновские чтения. Материалы научных чтений, посвященных памяти профессора Л.Ш. Кичиконн.* / Под ред. А.К. Натырова-Элиста: АПП «Джангар», 2002. – С. 271-278.

### АДАПТАЦІЯ ІНОЗЕМНИХ СТУДЕНТІВ ДО УМОВ ЖИТТЯ ТА НАВЧАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

*Е.О. Глазков*

**Резюме.** У статті наведено теоретичний аналіз підходів до вивчення адаптації студентів, характеристика складових процесу адаптації. Визначено необхідність вивчення питання адаптації іноземних студентів до навчання у вищих навчальних закладах України.

**Ключові слова:** адаптація студентів до навчання, адаптація іноземних студентів.

### ADJUSTMENT OF FOREIGN STUDENTS TO THE CONDITIONS OF LIFE AND STUDIES (BIBLIOGRAPHICAL REVIEW)

*E.A. Glazkov*

**Abstract.** The paper submits a theoretical analysis of approaches to studying the process of students' adaptation, a comparative characteristic of the components of the process of students' adaptation. A need of investigating the problem of foreign students' adjustment in Ukraine's higher school has been determined.

**Key words:** students' adaptation to studies, foreign students' adaptation.

National University named after Taras Shevchenko (Lugansk)

Рецензент – доц. С.М. Русіна

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 149-151

Надійшла до редакції 30.12.2011 року

УДК 616.124.2.001.57-037:616.127-005.8-073.97

*В.К. Гринь, О.І. Бассов, М.Т. Ватутін, А.С. Воробйов*

## РОЛЬ СИСТЕМИ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ ТА ЇХ ТКАНИННИХ ІНГІБІТОРІВ У ФОРМУВАННІ ПОСТІНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака НАМН України, м. Донецьк,  
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

**Резюме.** У даному огляді викладені сучасні уявлення про структуру та функції системи матриксних металопротеїназ (matrix metalloproteinases, MMP) та їх тканинних інгібіторів (tissue inhibitors of MMP, TIMP), а також її внесок у розвиток постінфарктного ремоделювання серця. На основі даних експериментальних та клінічних досліджень обговорюються можливості вико-

ристання сироваткових рівнів MMP й TIMP в алгоритмах прогнозування віддалених постінфарктних наслідків, а також у програмах лікування ішемічної хвороби серця у постінфарктному періоді.

**Ключові слова:** матриксні металопротеїнази, тканинні інгібітори металопротеїназ, інфаркт міокарда, ремоделювання серця.

Ремоделювання серця внаслідок перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) характеризується структурними змінами в міокарді й камерах серця, що призводить до розвитку його систолічної та діастолічної дисфункції. Постінфарктне ремоделювання серця є ключовим моментом формування й прогресування серцевої недостатності (СН) в даній категорії хворих [1, 2].

Молекулярні механізми, що є підґрунтям ремоделювання міокарда, і дотепер недостатньо вивчені, оскільки дослідження феномену кардіального ремоделювання були зосереджені переважно на вивченні змін у кардіоміоцитах, тоді як роль позаклітинного або екстрацелюлярного матриксу міокарда (ЕЦМ) переважно оцінювалася як пасивна і, головним чином, розглядалася лише в забезпеченні метаболізму і умов для функціонування кардіоміоцитів [3, 4].

Відомо, що ЕЦМ дуже тісно структурно й біохімічно пов'язаний із кардіоміоцитами та посідає їх в єдине ціле з фібробластами, судинами й нервами. ЕЦМ – це колагенова мережа, що складається переважно з колагенів I і III, IV типів, а також еластину, фібронектину, дистрофіну, інтегрину, ламініну, желатину, глікопротеїнів, протеогліканів та інших речовин, що зв'язують колагенову мережу з мембранами кардіоміоцитів і міофібрил. ЕЦМ передає механічні зусилля, що генеруються кардіоміоцитами, на камери серця, тому склад мережі багато в чому визначає механічні властивості міокарда під час як систоли, так і діастоли. Так, зростаюча пружність міокарда, що пов'язана з підвищеним синтезом матриксу, полегшує розвиток скорочувальної сили, але значною мірою утрудняє наповнення камер серця під час діастоли. З іншого боку, надлишкове розщеплення матриксу супроводжується розтягненням й деформацією сегментів міокарда, їх механічним перевантаженням та формуванням дилатації й систолічної дисфункції камер серця. Таким чином, порушення регуляції ЕЦМ відіграє ключову роль у розвитку порушень структури та

функцій міокарда, що в результаті призводить до прогресування СН [3-5].

У процесах розщеплення ЕЦМ бере участь велика кількість ферментів із протеолітичними властивостями, але найбільш активними з них вважаються матриксні металопротеїнази (matrix metalloproteinases, MMP). На даний момент у організмі людини ідентифіковано 24 гени, що кодують 23 MMP (23-я MMP має два дуплікатні гени) [6]. Фізіологічна активність більшості MMP у тканинах невелика, однак у патологічних умовах вона збільшується під впливом прозапальних цитокінів, гормонів і комплексу міжклітинних і клітинно-матриксних взаємодій. Важливе місце в регуляції активності MMP приділяється їхнім ендогенним інгібіторам – тканинним інгібіторам металопротеїназ (tissue inhibitors of MMP, TIMP), при цьому баланс між MMP й TIMP запобігає розвитку ремоделювання ЕЦМ серця і судин [4, 6].

Металопротеїнази мають складну молекулярну будову. У структурі усіх MMP виділяють два постійних функціональних домени (пропептидний та каталітичний), що регулюють їх протеолітичну активність. У певних типів MMP окрім цих ділянок у молекулі є також гемопексин-подібний, фібронектин-зв'язуючий, трансмембранний та інші домени, які визначають специфічність зв'язування MMP із компонентами ЕЦМ, клітинними поверхнями й TIMP [5, 6].

Практично всі MMP секретуються в латентних формах (proMMP). Лише окремі представники MMP, що пов'язані з клітинною мембраною, так звані MMP мембранного типу (membrane type MMP, MT-MMP), секретуються у функціонально активній формі. Активація proMMP відбувається в результаті відщеплення від них пропептидного домену за допомоги плазміну та/або інших MMP[4-6].

Залежно від структурних особливостей і субстрат-еднальної специфічності виділяють 6 груп MMP: колагенази, желатинази, стромелізини, матрилізини, MT-MMP [5]. Загальна характеристика перерахованих металопротеїназ, що ідентифіковані у міокарді людини, представлена в таблиці 1.



Інші MMP, що виявлені в організмі людини, також мають протеолітичну активність та секретуються окремими типами тканин і клітин лише в певних ситуаціях [5, 6].

Протеолітична активність MMP залежить від взаємодії низки факторів, що сприяють активації їх латентних форм – proMMP (плазмін, урокіназа, інші MMP), і факторів, що інгібують ці процеси. Серед останніх факторів особлива роль приділяється трансформуючому фактору росту –  $\beta$  (TGF –  $\beta$ ), а також системі TIMP [4-7].

Система TIMP – це система ендогенних тканинних інгібіторів, що мають здатність інтегруватися в активні домени proMMP. На цей час ідентифіковано чотири форми TIMP, які відрізняються будовою й інгібіторними властивостями [6, 7].

TIMP-1 утворює єднаний комплекс з усіма активними MMP, за винятком деяких MT-MMP. Найбільшу афінність TIMP-1 відзначено до інтерстиційних колагеназ (MMP -1, -8, -13, -18), стромелізіну-1 (MMP-3) й желатиназ А і В (MMP-2 й MMP-9 відповідно). TIMP-1 накопичується в ядрі фібробластів і бере участь у процесах клітинного росту.

TIMP-2 має унікальну властивість специфічно активувати MMP-2, водночас інгібуючи більшість MT-MMP.

TIMP-3 інгібує переважно MMP -1, -2, -3, -9. На відміну від TIMP-1 й TIMP-2, які існують у розчинній формі й можуть проявляти активність не тільки в місці секретії, але й у більш віддалених зонах, TIMP-3 володіє високою афінністю до компонентів матриксу й проявляє інгібіторну активність в основному на місці зв'язування.

TIMP-4, як й інші TIMP, інгібує всі MMP, але більшою мірою желатиназу А (MMP-2), зв'язуючись із С-термінальною гілкою її активної і латентної форм [6-8].

**Роль системи MMP / TIMP у формуванні постінфарктного ремоделювання серця.** У літературі на сьогодні представлено результати численних досліджень, що демонструють важливу роль підвищеної протеолітичної активності MMP-2 та MMP-9 у процесах деградації ЕЦМ і ремоделювання міокарда [9, 10].

В експериментальних роботах було продемонстровано, що в постінфарктному періоді рівні MMP-2 були значно підвищені в зонах ішемії та некрозу міокарда порівняно з прикордонними або інтактними ділянками. «Вимкнення» MMP-2 при експериментальному ІМ запобігало розвитку гіпертрофії міокарда і порушенню систолічної та діастолічної функцій серця у щурів в постінфарктному періоді. Декілька авторів показали, що підвищення плазмових концентрацій MMP-9 у постінфарктних пацієнтів супроводжувалося зниженням фракції викиду лівого шлуночка (ЛШ) і збільшенням його кінцево-систолічного об'єму [9-11].

Гіпотеза про можливу регуляцію нейрогормонами активності MMP-2 і MMP-9 була підтверджена в серії повідомлень. У культурі кардіоміоцитів щурів встановлено, що альдостерон на

43 % збільшував активність MMP-2 і на 55 % – MMP-9; у клінічних роботах у пацієнтів був виявлений асоціативний зв'язок між сироватковими рівнями ангіотензину II, реніну та концентраціями MMP-9 [12].

Важливе місце в процесах регуляції ЕЦМ при постінфарктній перебудові міокарда посідають TIMP.

Так, у мишей з «вимиканням» гена TIMP-1 показано спонтанний розвиток дилатації ЛШ [13]; при експериментальному ІМ на тлі дефіциту TIMP-2 і TIMP-3 у цих тварин з високим темпом розвивалася ексцентрична гіпертрофія ЛШ із наступним формуванням його дилатації і зниженням скорочувальної функції міокарда [14].

Дослідження плазмової активності маркерів ремоделювання ЕЦМ може бути інформативним інструментом для оцінки перебігу та прогнозу ІХС у хворих, які перенесли ІМ та мають інші серцево-судинні захворювання [15, 16].

У низці невеликих клінічних досліджень у хворих на гіпертонічну хворобу підвищені рівні TIMP-1 асоціювалися з наявністю концентричного ремоделювання камери ЛШ, а також збільшенням маси й площі поперечного зрізу його міокарда. G. Derosa et al. продемонстрували підвищення плазмових рівнів TIMP-1 у діабетиків ( $510,7 \pm 49,9$  нг/мл); в осіб з ІМ ( $924,0 \pm 61,2$  нг/мл); і в пацієнтів з ІМ та цукровим діабетом ( $1000,6 \pm 60,5$  нг/мл) порівняно зі здоровими (контрольними) особами ( $166,9 \pm 56,4$  нг/мл) [17-20].

За даними Фремінгемського дослідження, досліджень AtheroGene, LIPID й інших великих популяційних спостережень, високі концентрації TIMP-1 асоціювалися зі збільшенням кардіоваскулярного ризику, кардіальної смертності й частоти госпіталізацій з приводу гострого ІМ і декомпенсації хронічного СН у популяції хворих на ІХС, особливо тих, які вже перенесли перший ІМ [21-24].

Доволі цікавим є клінічне дослідження D. Kelly et al., які вивчили роль TIMP-1 у прогнозуванні віддалених наслідків у постінфарктних пацієнтів. У цьому повідомленні авторами наведена можливість використання TIMP-1 (особливо поєднано з MMP-9) як маркера ремоделювання ЛШ, СН і смерті у постінфарктних хворих. Дослідники протягом 314 днів спостереження у 404 хворих з гострим ІМ визначали плазмові концентрації TIMP-1 й MMP-9 та показали статистично значущу асоціацію між рівнями біомаркерів й ехокардіографічними параметрами ремоделювання ЛШ, а також частотою розвитку СН. Серед хворих, які мали рівні TIMP-1 й MMP-9 більш ніж їх межові величини (cut-off values), авторами був відзначений найвищий ризик смерті порівняно з іншими пацієнтами досліджуваної популяції [25].

У сучасній кардіологічній практиці доцільним є питання про вплив на систему MMP/TIMP існуючих або перспективних фармакологічних агентів при лікуванні хворих на ІМ.

На цей час представлені поодинокі експериментальні та клінічні роботи, присвячені вивчен-

ню впливу блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та статинів на активність ферментів системи MMP/TIMP з метою уповільнення процесів ремоделювання серця і збільшення виживаності в постінфарктному періоді. Зокрема, у дослідженнях *in vitro* показано, що флувастатин і розувастатин інгібують MMP-2 і MMP-9, не впливаючи на концентрацію й активність TIMP. У роботі M. Hayashi et al. показано більш низькі темп і ступінь ремоделювання ЛШ, а також більш низька активність TIMP-1 та інших маркерів міокардіального фіброзу в 134 хворих, які перенесли ІМ передньої локалізації, при додаванні спіронолактону протягом першого місяця до стандартної терапії [26, 27].

На сьогоднішня виконується низка експериментальних робіт, що присвячені апробації нових синтетичних інгібіторів MMP як потенційних лікарських засобів. Так, при вивченні впливу селективних інгібіторів MMP-1, MMP-3 й MMP-9 на процеси постінфарктного ремоделювання ЛШ у мишей, встановлені істотно більш низькі темпи розвитку систолічної дисфункції ЛШ, дилатації його камери, активності міокардіального стресу в групі тварин, яким застосовували ці агенти [28, 29].

Таким чином, наведений нами аналіз даних літератури свідчить, що система MMP/TIMP відіграє провідну роль у процесах ремоделювання серця і, як наслідок, сприяє прогресуванню СН. У зв'язку з цим численні дослідження дозволяють припустити, що в перспективі оцінка сироваткових або плазмових рівнів TIMP-1, MMP-2 і MMP-9 у гостру фазу ІМ може використовуватися як ефективний інструмент прогнозування віддалених кардіальних ускладнень у постінфарктних пацієнтів, а регуляція активності ключових ферментів системи MMP/TIMP може розглядатися як один із потенційних напрямків лікування цієї категорії осіб [30-33].

#### Література

1. Cohn J. Cardiac remodeling and its relationship to the development of heart failure / J. Cohn, I. Anand // *Cardiac Remodeling: Mechanisms and Treatment* / B. Greenberg. – New York: Taylor & Francis Group, 2006. – Chapt. 1. – P. 1-8.
2. The timing of development and subsequent clinical course of heart failure after a myocardial infarction / A. Torabi, J. Cleland, N. Khan [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, № 7. – P. 859-870.
3. Jugdutt B. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough enough? / B. Jugdutt // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, № 11. – P. 1395-1403.
4. Patten R. Cellular, molecular and structural changes during cardiac remodeling / R. Patten // *Congestive heart failure* / J. Hosenpud, B. Greenberg. – [3rd Ed.]. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. – P. 128-146.
5. Deschamps A. Changes in the interstitial matrix during myocardial remodeling / A. Deschamps, F. Spinale // *Cardiac Remodeling: Mechanisms and*

*Treatment* / B. Greenberg. – New York: Taylor & Francis Group, 2006. – Chapt. 3. – P. 27-44.

6. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе заболевания почек / И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская, О.А. Ли // *Терапевт. арх.* – 2008. – № 6. – С. 86-90.
7. Nagase H. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs / H. Nagase, V. Robert, G. Murphy // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 69, № 3. – P. 562-573.
8. Lack of Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 2 Leads to Exacerbated Left Ventricular Dysfunction and Adverse Extracellular Matrix Remodeling in Response to Biomechanical Stress / V. Kandalam, R. Basu, L. Moore [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. 2094-2105.
9. Cardiac ischemia-reperfusion injury induces matrix metalloproteinase-2 expression through the AP-1 components FosB and JunB / M. Alfonso-Jaume, M. Bergman, R. Mahimkar [et al.] // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – P. 1838-1846.
10. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study / D. Kelly, G. Cockerill, L. Ng [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 6. – P. 711-718.
11. Matrix metalloproteinase-9 compared with brain natriuretic peptide as a biomarker of ventricular remodeling in a large heart failure cohort / E. Vorovich, J. Aversa, V. Marwin [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, № 7. – P. 720.
12. Relationships between plasma levels of matrix metalloproteinases and neurohormonal profile in patients with heart failure / A. Yan, R. Yan, F. Spinale [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 125-128.
13. Accelerated left ventricular remodeling after myocardial infarction in TIMP-1-deficient mice: effects of exogenous MMP inhibition / J. Ikonomidis, J. Hendrick, A. Parkhurst [et al.] // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 288, № 1. – P. 149-158.
14. Individual TIMP deficiencies differentially impact pro-MMP-2 activation / Z. Kassiri, I. Koskivirta, S. Atkinson [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281. – P. 10337-10346.
15. Zannad F. Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure / F. Zannad, P. Rossignol, W. Iraqi // *Heart Fail. Rev.* – 2010. – Vol. 15. – P. 319-330.
16. Relevance of matrix metalloproteinases and their inhibitors after myocardial infarction: A temporal and spatial window / D. Vanhoutte, M. Schellings, Y. Pinto [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 69, № 3. – P. 604-613.
17. Система матриксной металлопротеиназы – 1 и формирование ремоделирования левого желудочка при гипертонической болезни / О.Н. Ковалева, Е.В. Колосов, Н.В. Белая [и др.] // *Серце і судини.* – 2006. – № 2. – С. 60-65.

18. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease / S. Ahmed, L. Clark, W. Pennington [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 2089-2096.
19. Early changes in serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in patients with uncomplicated hypertension and type II diabetes / F. Alla, A. Kearney-Schwartz, A. Radauceanu [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2006. – Vol. 8, № 1. – P. 147-153.
20. Comparison between metalloproteinases-2 and -9 in healthy subjects, diabetics, and subjects with acute coronary syndromes / G. Derosa, A. D'Angelo, F. Scalise [et al.] // *Heart Vessels*. – 2007. – Vol. 22. – P. 361-370.
21. Prognostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 for cardiovascular death among patients with cardiovascular disease: results from the AtheroGene study / E. Lubos, R. Schnabel, H. Rupprecht [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 150-156.
22. Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart study / J. Sundstrom, J. Evans, E. Benjamin [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25, № 17. – P. 1509-1516.
23. The value of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels as predictors of cardiovascular outcome in the LIPID study / M. West, P. Nestel, A. Kirby [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 923-931.
24. Matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1, in systolic heart failure: relation to functional data and prognosis / A. Jorda, V. Rolda, M. Garcia [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 262, № 3. – P. 385-392.
25. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction / D. Kelly, S. Khan, M. Thompson [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, № 17. – P. 2116-2124.
26. Landmesser U. Potential novel pharmacological therapies for myocardial remodeling / U. Landmesser, K. Wollert, H. Drexler // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81, № 3. – P. 519-527.
27. Immediate administration of mineralocorticoid antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction / M. Hayashi, T. Tsutamoto, A. Wada [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2525-2527.
28. Selective targeting of matrix metalloproteinase inhibition in post-infarction myocardial remodeling / K. Apple, W. Yarbrough, R. Mukherjee [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 228-235.
29. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? / E. Creemers, J. Cleutjens, J. Smits [et al.] // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 89, № 3. – P. 201-210.
30. Agostoni P. Matrix metalloproteinase and heart failure: is it time to move from research to clinical laboratories? / P. Agostoni, C. Banfi // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 6. – P. 659-660.
31. Newby A. Matrix metalloproteinase inhibition therapy for vascular diseases [Электронный ресурс] / A. Newby // *Vascul. Pharmacol.* – 2012. – Режим доступа до журн: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1537189112000316>.
32. Gallagher G. Myocardial extracellular matrix remodeling in ischemic heart failure / G. Gallagher, C. Jackson, S. Hunyor // *Front. Biosci.* – 2007. – Vol. 1, № 12. – P. 1410-1419.
33. Vanhoutte D. TIMPs and cardiac remodeling: 'Embracing the MMP-independent-side of the family' / D. Vanhoutte, S. Heymans // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2010. – Vol. 48, № 3. – P. 445-453.

### РОЛЬ СИСТЕМЫ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРЦА (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*В.К. Гринь, О.И. Бассов, Н.Т. Ватутин, А.С. Воробьев*

**Резюме.** В настоящем обзоре изложены современные представления о структуре и функциях системы матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases, MMP) и их тканевых ингибиторов (tissue inhibitors of MMP, TIMP), а также её вклад в развитие постинфарктного ремоделирования сердца. На основании данных экспериментальных и клинических исследований обсуждаются возможности применения сывороточных уровней MMP и TIMP для прогнозирования отдаленных постинфарктных исходов, а также в качестве целей проводимой терапии ишемической болезни сердца в постинфарктном периоде.

**Ключевые слова:** матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, инфаркт миокарда, ремоделирование сердца.

### THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR TISSUE INHIBITORS IN THE FORMATION OF POST-INFARCTION CARDIAC REMODELLING (AN ANALYTICAL BIBLIOGRAPHICAL REVIEW)

*V.K. Grin, O.I. Bassov, N.T. Vatutin, A.S. Vorobyov*

**Abstract.** In this review we present the modern concept of the structure and functions of matrix metalloproteinases (MMP) and their tissue inhibitors (TIMP) system and its contribution to post infarction cardiac remodeling. On the basis of

the findings of experimental and clinical studies we also discuss possibilities of using MMPs and TIMPs serum levels in the algorithms of prognosticating of remote post-infarction sequel as well as in programs of treating coronary disease during the postinfarction period.

**Key words:** matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, myocardial infarction, cardiac remodeling.

V.K. Husak Institute of Emergency and Restorative Surgery of Ukraine's NAMS (Donets'k)  
M. Gorkyi National Medical University (Donets'k)

Рецензент – проф. О.С. Полянська

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 152-156

Надійшла до редакції 17.02.2012 року

© В.К. Гринь, О.І. Бассов, М.Т. Ватулін, А.С. Воробйов, 2012

УДК 615.214:616.89-008.45/48:616.853

*А.В. Иванов, В.И. Опрышко*

## ОБОСНОВАНИЕ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Днепропетровская государственная медицинская академия

**Резюме.** Одной из распространенных патологий мозга является эпилепсия – заболевание, приводящее к нарушению когнитивных функций. Рассмотрены вопросы применения ноотропов при воздействии антиконвульсантов на фоне повышенной судорожной готовнос-

ти мозга, а также их влияние на судорожную активность головного мозга при комбинированном применении с противосудорожными средствами.

**Ключевые слова:** антиконвульсанты, память, когнитивные нарушения.

Когнитивные расстройства представляют собой одну из основных проблем неврологии и психиатрии. Когнитивные нарушения и эпилепсия являются актуальной проблемой медицины сегодняшнего дня и в будущем. Это обусловлено их высокой распространенностью и значительными социальными последствиями – нарушением социального функционирования.

В течение, в основном, последнего десятилетия выявлена закономерная связь когнитивных расстройств развития с эпилепсией и эпилептической активностью в мозге. Эпилепсия встречается у 1-2 % населения. Достаточно широко наблюдаются эпилептиформные разряды в ЭЭГ у лиц, никогда не имевших эпилептических припадков [2]. Неконтролируемое распространение спонтанных эпилептических разрядов с каскадообразным вовлечением потенциально нормальных нейронов в патологическую активность вне припадков, ведет к невозможности выполнения ими нормальных функций, что проявляется всем спектром когнитивных расстройств [14].

Эпилепсия, как хроническая неврологическая патология, вызывает когнитивный и «эпилептический» дефицит, который может быть приобретенным, флюктуирующим, прогрессирующим, хроническим, деградирующим (развитие эпилептического слабоумия). Ключевым моментом эпилептического слабоумия является нарушение мышления. У больных развивается общая

замедленность, инертность психической деятельности, снижение познавательных способностей. В нарушении познавательной деятельности больных эпилепсией выделяют два механизма:

- снижение степени активности психической деятельности за счет уменьшения уровня ее энергообеспечения;
- качественные изменения интеллекта на фоне сохранения его уровневых характеристик, вызываемые, по-видимому, локализацией и латеризацией очагов пароксизмальной активности в головном мозге [5].

Предполагают, что мнестические, когнитивные, аффективные и поведенческие психические нарушения связаны с выраженностью патологической спайковой и медленноволновой активности в медиобазальных отделах височных долей, лимбической извилине, лобных отделах мозга. Кроме того, в эксперименте было показано, что после многократной эпилептиформной активности происходит повреждение гиппокампа и непосредственно связанных с ним структур мозга [1, 12]. Поэтому, отсроченное влияние судорожной активности на протекание информационных процессов в мозге может осуществляться как следствие таких повреждений, когда изменяются синаптические связи (возникновение эпилептической долговременной потенциации), меняются функциональные характеристики нервных сетей [11, 17].

В соответствии с общепринятой концепцией эпилепсии больные с этим заболеванием вынуждены длительно, а порой всю жизнь принимать антиконвульсанты. Первоначальной задачей противосудорожных средств является подавление постоянных эпилептических разрядов, дезорганизующих работу интегративных систем мозга. В то же время, эти препараты либо сами, либо посредством своих метаболитов оказывают не только саногенное, но и патологическое влияние на различные звенья обмена [6]. В частности, они, особенно применяемые в больших дозах, могут ослаблять когнитивные процессы, уменьшать объем памяти и скорость воспроизведения программ, существенно снижать интеллектуальный индекс (IQ) [10]. Сочетание нескольких антиконвульсантов оказывает более выраженное подавляющее действие на функцию памяти.

Наряду с этим, длительный прием антиэпилептических препаратов приводит к снижению дыхательной активности тканей мозга, разобщению дыхания с фосфорилированием, что усугубляет метаболические нарушения, вызванные эпилептическим процессом [7]. Именно эти механизмы зачастую определяют внепароксизмальные проявления болезни, которые остаются за пределами терапевтического воздействия.

Так? известно, что повторяющиеся эпилептические припадки сопровождаются стойкими нарушениями обмена веществ в головном мозге и значительными дисгемическими нарушениями [4]. Локальная тканевая гипоксия при судорогах приводит к избыточному выбросу глутамата, запуску ряда нейрохимических реакций с накоплением избыточного количества свободных радикалов кислорода, развитию «оксидантного стресса», усилению эксайтотоксических эффектов, перевозбуждению и повреждению глутаматных рецепторов. Так, при изучении показателей оксидантно-антиоксидантной системы в сыворотке крови у больных с эпилептическими тонико-клоническими судорогами была выявлена стимуляция свободно-радикального окисления с накоплением продуктов перекисного окисления липидов [4]. Образование активных форм кислорода стимулирует синтез провоспалительных цитокинов, включающихся в каскад апоптических процессов при эпилепсии.

Эпилептиформная активность сопровождается резким повышением содержания свободных жирных кислот в коре мозга [17, 7], а также изменением содержания некоторых фосфолипидов [8]. Как следствие гидролиза мембранных липидов и высвобождения свободных жирных кислот и диацилглицеролов, изменяются некоторые свойства нейронных мембран, например, микровязкость, проводимость ионных каналов, активность мембрано-связанных ферментов [13].

В то же время, повреждение мембраны или метаболизма нейрона приводит к изменению его чувствительности и повышению нейронной возбудимости. Полярность мембраны нейронов поддер-

живается за счет деятельности ионного насоса, требующего адекватного энергетического обеспечения, в связи с чем тенденция к деполяризации мембран нейронов, в том числе пароксизмальный деполяризационный сдвиг мембранного потенциала, может усиливаться при расстройстве метаболической генерации энергии. Этот процесс в определенной степени связан с возникающим и прогрессирующим дисбалансом между ограниченными возможностями кровоснабжения и повышенным энергетическим спросом при судорогах.

Поэтому целесообразно сочетать антиэпилептические препараты с препаратами, влияющими на окислительно-восстановительные процессы, нормализующими метаболизм ЦНС, повышающими энергообеспеченность тканей [15]. Такими препаратами являются нейрометаболические средства, обладающие способностью защищать мозг и повышать резистентность организма к экстремальным воздействиям (гипоксия, ишемия, травма мозга, эпилепсия и пр.), а также снижать неврологические дефициты, восстанавливать нарушенные мнестические и мыслительные функции. Достоинством ноотропов (нейрометаболических церебропротекторов) является то, что:

- они не оказывают выраженного психостимулирующего и седативного действия;
- не вызывают специфического изменения биоэлектрической активности;
- обладают антигипоксическим действием;
- восстанавливают интеллектуальные и мнестические функции: повышают способность к обучению, улучшают память.

Они повышают утилизацию глюкозы и образование АТФ, биосинтез белков и РНК, снижают липопереокисление, стабилизируют плазматические мембраны, т.е. нормализуют разрушения, вызванные пароксизмальной активностью мозга, а значит, участвуют в процессах эпилептогенеза мозга [16].

Положительным моментом применения нейрометаболических церебропротекторов при эпилепсии является их способность повышать устойчивость мозга к гипоксии (судороги), улучшать микроциркуляцию в мозге, активировать пластические процессы в ЦНС (конвульсии вызывают апоптоз), а главное, усиливать интегративные механизмы мозга (улучшение процессов памяти, мышления, оперантной деятельности). В то же время возникают вопросы. Как проявляется действие ноотропов в условиях патологии мозга – эпилепсии? Не опасно ли их применение в плане влияния на судорожную готовность, не принесут ли они вред больному?

Способность отдельных препаратов группы ноотропов проявлять противосудорожные свойства известна со времени начала их применения в клинической практике, однако их использование с этой целью достаточно ограничено [9]. Это объясняется тем, что противосудорожный потенциал антиамнестических средств уступает существующим сегодня профильным средствам антиконву-

льсивного ряда. В эксперименте было показано, что ГАМК и мелатонин дозозависимо удлиняли латентный период наступления судорог у крыс [9]. Сравнивали в экспериментах на мышах с использованием бикакуллина, коразола или максимального электрошока (МЭШ) для индукции судорог противосудорожные эффекты N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидона, N-КМФП и пирацетама. Регистрировали клонические, тонические и клонико-тонические судороги и летальность. В опыте с бикакуллином N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон в дозах 100 и 300 мг/кг полностью блокировал его судорожный эффект и предупреждал гибель животных в 100% случаев. Напротив, пирацетам в дозах 300 и 600 мг/кг не блокировал судорожный эффект бикакуллина. В дозе 100 мг/кг N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон частично устранял судороги и на 25 % уменьшал летальность при введении пентилентетразола, а в дозе 6000 мг/кг полностью предотвращал развитие судорог и гибель мышей. Пирацетам в дозах 300 и 600 мг/кг противосудорожным действием по отношению к коразолу не обладал.

N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон оказывал также выраженное защитное действие и в отношении судорог, вызванных МЭШ. В дозе 100 мг/кг он предупреждал судороги и гибель у 75 % мышей, а в дозах 300 и 450 мг/кг – у 100 % животных. Пирацетам в этом тесте не проявлял противосудорожного действия [2].

В клинических исследованиях отдельные ноотропы тоже зарекомендовали себя как лекарственные препараты, снижающие пароксизмальную активность. Так, использование N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидона в комплексном лечении больных с различными формами эпилепсии приводило к уменьшению частоты приступов, позволяя предупредить их появление [16]. Лучшие результаты были достигнуты при идиопатической и криптогенной формах эпилепсии с первично-генерализованными припадками, что подтверждалось не только клиническими данными, но и положительной динамикой электроэнцефалографии. Кроме того, заслуживает внимания отмеченная авторами тенденция к стабилизации противосудорожных препаратов в крови при использовании среднесуточной дозы, меньшая частота побочных эффектов препаратов у больных, принимавших не только антиконвульсанты, но и N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон [3].

Таким образом мы видим, что проведение нейрометаболической коррекции когнитивных нарушений при эпилепсии остается до конца не изученной проблемой.

#### Литература

1. Архипов В.И. Механизмы нарушения процессов памяти в экспериментальных моделях эпилептогенеза / В.И. Архипов, Д.Г. Сочивко, О.В. Годухин // Успехи биол. наук. – 2000. – Т. 121, № 2. – С. 211-223.
2. Ахапкина В.И. Сравнительная характеристика ноотропной активности препарата Фенотропил / В.И. Ахапкина, Т.А. Воронина: материалы XI Российского Национального Конгресса [«Человек и лекарство»]. – М., 2004. – С. 70.
3. Опыт применения фенотропила в комплексном лечении различных форм эпилепсии / Г.Н. Бельская, И.В. Пономарева, И.Г. Лукашевич [и др.] // Ж. неврол. и психиатрии. – 2007. – №8. – С. 40-43.
4. Григорова И.А. Состояние оксидантно-антиоксидантной системы у больных с эпилептическими тонико-клоническими судорогами / И.А. Григорова, А.К. Измаил Абу-Дайя // Укр. вісн. психоневрол. – 2003. – Т. 11, №4. – С. 13-15.
5. Дзяк Л.А. Эпилепсия / Л.А. Дзяк, Л.Р. Зеньков, А.Г. Кириченко – К.: Книга плюс, 2001. – С. 111.
6. Дубенко А.Е. Концепция патогенетической терапии эпилепсии восстанавливающими энергетический обмен препаратами / А.Е. Дубенко, Т.А. Литовченко // Ж. неврол. и психиатрии. – 2002. – № 7. – С. 25-31.
7. Литовченко Т.А. Применение препаратов нейрометаболического действия в комплексном лечении при эпилепсии / Т.А. Литовченко // Арх. психиатрии. – 2001. – № 3 (26). – С. 52-54.
8. Мартыросян М.А. Качественные и количественные изменения спектра фосфолипидов головного мозга крыс при коразоловых судорогах / М.А. Мартыросян, Л.М. Овсепян, Л.В. Саркисян // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1991. – Т. III, №1. – С. 7-9.
9. Ярош А.К. Ноотропная активность комбинации аминалона и мелатонина при курсовом применении / А.К. Ярош, В.И. Мамчур, С.П. Халимончик: материалы Съезда фундаментальных проблем фармакологии. – М., 2003. – С. 306.
10. Predictors of seizure outcome in newly diagnosed partial epilepsy: memory performance as prognostic factor / M. Aikia, R. Kalviainen, E. Mervaala [et al.] // Epilepsy Res. – 1999. – Vol. 37. – P. 159-167.
11. The accumulation of free arachidonic acid, diacylglycerols, prostaglandins, and lipoxygenase reaction products in the brain during experimental epilepsy / N.G. Bazan, D.L. Birkle, W. Tang [et al.] // Adv. Neurology. – 1986. – Vol. 44. – P. 879-902.
12. Löscher W. New horizons in the development of antiepileptic drugs / W. Löscher, D. Schmidt // Epilepsy Res. – 2002. – Vol. 50, № 1-2. – P. 3-16.
13. Mula M. Antiepileptic drug – induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors / M. Mula, M.R. Trimble // CNS Drugs. – 2009. – Vol. 23 (2). – P. 121-37.
14. Naseer M.I. Maternal epileptic seizure induced by Pentylentetrazol: Apoptotic neurodegeneration and decreased GABAB1 receptor expression in prenatal rat brain / M.I. Naseer, L. Shupeng,

- M.O. Kim // Mol. Brain. –2009. –№ 2 (1). – P. 20.
15. Park S.P. Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients / S.P. Park, Y.H. Hwang, H.W. Lee [et al.] // Epilepsy Behav. – 2008. – Vol. 12. – P. 102.
16. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin / Par-netti Tomassoni D. [et al.] // J. Neurol. Sci. – 2007. – Vol. 257. –P. 264-269.
17. Stewart C. LTP-like synaptic efficacy changes following electroconvulsive stimulation / C. Stewart, K. Jeffery, I. Reid // Neuroreport. – 2009. – Vol. 5, № 9. – P. 1041-1044.

### ОБҐРУНТУВАННЯ НЕЙРОМЕТАБОЛІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЕПІЛЕПСІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

*A.V. Ivanov, V.I. Opryshko*

**Резюме.** Однією з поширених патологій мозку є епілепсія – захворювання, що призводить до порушення когнітивних функцій. Розглянуто питання застосування ноотропів при впливі антиконвульсантів на тлі підвищеної судомної готовності мозку, а також їх вплив на судомну активність головного мозку при комбінованому застосуванні з протисудомними засобами.

**Ключові слова:** антиконвульсанти, пам'ять, когнітивні порушення.

### SUBSTANTIATION OF NEUROMETABOLIC CORRECTION OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN EPILEPSY (A REVIEW OF THE LITERATURE)

*A.V. Ivanov, V.I. Opryshko*

**Abstract.** One of the prevalent pathologies of the brain is epilepsy – a disease bringing about a disorder of the cognitive function. The authors have dealt with the problems of using nootropics following the effect of anticonvulsants with underlying enhanced convulsive readiness of the brain as well as their effect on the convulsive activity of the brain in case of a combined application with anticonvulsant agents.

**Key words:** anticonvulsants, memory, cognitive impairments.

State Medical Academy (Dnepropetrovsk)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 156-159

Надійшла до редакції 02.03.2012 року

УДК 616.212-002-092

С.А. Левицька, Л.П. Сидорчук, І.Й. Сидорчук

**ГЕНЕТИЧНО-ІМУНОЛОГІЧНІ ПРЕДИКТОРИ ХРОНІЧНИХ  
СИНУЇТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У статті наведені сучасні дані літератури про роль поліморфізму генів, що кодуєть компоненти імунної відповіді, у розвитку хронічних запальних процесів навколоносових пазух.

**Ключові слова:** генетичний поліморфізм, інтерлейкіни, хронічний синуїт.

Хронічні запальні захворювання навколоносових пазух (ННП) – одна з найбільш частих респіраторних патологій із можливою генетичною детермінантою розвитку [40]. Хоча достеменно механізми розвитку хронічних синуїтів (ХС) невідомі, результати наукових досліджень останніх років дозволяють припустити існування генетичної схильності до розвитку цих захворювань [49]. Експресія продуктів діяльності генів регулюється ієрархічно на кількох рівнях: транскрипція, мРНК-процесинг, трансляція, фосфорилування і деградація. У переважній більшості випадків розвиток ХС є результатом комплексної взаємодії чисельних генів, аніж простої генетичної аномалії [36].

Доведено, що ризик розвитку хронічного поліпозного синуїту (ХПС) підвищується у 25 разів за наявності поліпозної спадковості, у 4 рази – за генетично детермінованою недостатністю  $\alpha$ -1-антитрипсинази (гетерозиготне носійство MZ-фенотипу) [6].

Вивчення сімейного анамнезу та обстеження близнюків підтверджують значення спадковості та дії спільного фактора зовнішнього середовища у розвитку ХС [7].

У науковій літературі опубліковано чимало результатів досліджень зі спробами знайти відповідні генетичні маркери хронічного запального процесу в ННП [14, 16]. Для визначення генетичної основи виникнення і розвитку ХС у медичному університеті Джона Хопкінса протягом трьох років проаналізовано 10500 генів, що складає третину людського геному [18].

В основі генетично зумовленої схильності до розвитку хронічних запальних процесів верхніх дихальних шляхів може бути мутація генів, що кодуєть компоненти імунної відповіді [12]. При вивченні профілю експресії 491 імунно-асоційованого гена при ХПС виявлено, що в розвитку захворювання беруть участь 87 генів, причому для 15 із них рівень експресії відрізнявся від відповідних показників здорових осіб [38].

Природжений дефект імунного розпізнавання патогенів епітеліоцитами слизової оболонки може відіграти важливу роль у патогенезі хронічного запалення верхніх дихальних шляхів [21]. При ХПС за умов переважання Т-хелпер-2 запалення виявлена знижена експресія багатьох антимікробних уроджених імунних маркерів, таких, як рецептор-9, людський  $\beta$ -дефенсин-2 та сурфактант

протеїн-А. Природжена недосконалість системи імунітету у хворих на ХПС зумовлює мікробну колонізацію та неадекватну імунну відповідь [47].

Доведене збільшення рівня експресії компонента комплементу C1q при ХПС може розглядатися як індикатор постійної запальної відповіді слизової оболонки в цих пацієнтів [29].

У дослідженнях останнього десятиріччя продемонстрована залежність імунної відповіді від алельного поліморфізму генів цитокінів. Результатом таких робіт *in vitro* є виявлення окремих алелів генів, асоційованих із підвищеною або зниженою продукцією відповідного цитокіну [11, 39], що може впливати на перебіг захворювання і розвиток ряду ускладнень. Однак залишається незрозумілим, які саме мутації і яких цитокінів мають вирішальне значення в розвитку окремих захворювань, зокрема в розвитку ХС [41, 44].

Для ХПС характерним є різке збільшення вмісту прозапальних цитокінів, зокрема, ІЛ-1 та фактору некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) [15].

Родина ІЛ-1 включає два агоністи – ІЛ-1 $\alpha$  і ІЛ-1 $\beta$  та їх специфічний антагоніст ІЛ-1Ra [33]. У нормі, домінуючою секреторною формою в людини є ІЛ-1 $\beta$ , тоді як практично весь ІЛ-1 $\alpha$  залишається всередині клітини чи у зв'язаному з цитоплазматичною мембраною стані [20]. За різних патологічних процесів має місце збільшення його вмісту в інтерстиційній рідині [3]. При ХС концентрація ІЛ-1 $\alpha$  також збільшується [34]. Рівновага між продукцією, експресією та гальмуванням синтезу білків цієї родини відіграє одну з ключових ролей у розвитку запального процесу [8].

Дисбаланс продукції цитокінів родини ІЛ-1 і порушення співвідношення продукції ІЛ-1 $\beta$  і рецепторного антагоніста (ІЛ-1RA) у бік збільшення останнього, описані при ХС [27], свідчать про гальмування ефектів ІЛ-1 $\beta$  за рахунок блокади рецепторів антагоністом та можуть бути ознакою хронізації запальної відповіді [1]. Поліморфізм генів родини ІЛ-1 може бути однією з головних причин дизрегуляції запальної відповіді у вогнищі ураження внаслідок генетично зумовленого дисбалансу ІЛ-1-відповіді [13]. Невеликі мутаційні зміни генів родини ІЛ-1 (точкові заміни нуклеотидів, тандемні повтори) призводять до зміни експресії та продукції білків, що ними кодуються. Виявлені алельні варіанти генів родини ІЛ-1, відповідальні за підвищену продукцію відповідних



білків [32]. Так, носійство поліморфного варіанта гена IL-1Ra (IL-1Ra\*2) пов'язано зі збільшенням продукції рецепторного антагоніста та зменшенням продукції IL-1 $\beta$ . У носіїв генетично зумовленої переваги продукції IL-1Ra запальна відповідь пригнічується за рахунок блокади IL-1-рецепторів його антагоністом, що може бути передумовою розвитку хронічного запального процесу [2].

У науковій літературі описані п'ять типів тандемних повторів у 2-му інтроні IL-1Ra гена. Перша і друга алелі поліморфізму асоціюються з порушенням продукції IL-1Ra білка і можуть впливати на міжклітинний шлях передачі сигналу [23]. У той же час гомо- і гетерозиготи за поліморфним варіантом гена IL-1 $\beta$ (+3953) синтезують відповідно в 4 і у 2 рази більшу кількість цього цитокіну, ніж гомозиготи за нормальним варіантом цього гена [25]. При цьому частота гетерозигот за цим типом поліморфізму може становити 40-50 % популяції, а гомозигот – 10 % [2].

При визначенні зв'язку між розвитком ХПС і простим однонуклеотидним поліморфізмом гена IL-1 $\alpha$  встановлена асоціація між розвитком хронічного поліпозного запального процесу ННП і чотирма видами поліморфізму (rs17561, rs2856838, rs2048874 і rs1800587) [35].

Karjalainen et al. [48] виявили, що особи з простим однонуклеотидним G-T поліморфізмом у 5-му екзоні гена IL-1 $\alpha$  мають менший ризик розвитку ХПС порівняно з особами із GG генотипом.

Про значення генетичного поліморфізму гена IL-1 $\beta$  у розвитку ХС свідчать наукові дослідження останніх років [8, 42]. Щонайменше два види поліморфізму гена IL-1 $\beta$  впливають на регуляцію продукції білка: один розташований у промоторній зоні в позиції -511, а інший – у 5-му екзоні [30]. Окрім того, ген IL-1 $\beta$  розташований у 2-й хромосомі в тісному зв'язку з іншим геном родини IL-1, який кодує IL-1Ra [45]. Втрата зв'язку між IL-1 $\beta$  та IL-1Ra генами може бути однією з причин розвитку захворювання [19].

Фактор некрозу пухлини (TNF) – один із найважливіших цитокінів, що бере участь у запальній реакції при ХС [42]. Відомо, як мінімум, два типи поліморфізму гена TNF [10]. Один – у позиції –308 у промоторній зоні, алель 2 (TNF2) якого асоціюється з вищим рівнем продукції TNF- $\alpha$  та ризиком розвитку ХПС [4]. Інший вид – інтрон 2/екзон 3 TNF- $\beta$  гена [46]. Встановлено, що генетичну схильність до розвитку ХС мають особи із наявністю TNF $\beta$ \*2 алелі гена TNF- $\beta$  [34].

Носійство Т-алеля (СТ або ТТ) у позиції -509С>Т гена трансформуючого фактору росту (TGF $\beta$ 1) може бути генетичним маркером розвитку ХС у пацієнтів із аспірин-залежною астмою [9].

Збільшує ризик розвитку ХПС поліморфізм у 1-му екзоні 390А→G та однонуклеотидна заміна в промоторній зоні -1993Т→С гена Th1-специфічного фактора транскрипції, що контролює експресію  $\gamma$ -інтерферону в Т-лімфоцитах [47].

Генетичною детермінантою розвитку ХПС може бути поліморфізм промоторної ділянки

гена IL-4 [31]. Останніми дослідженнями доведена протективна роль домінантної Т у позиції -590 промоторної ділянки гена стосовно розвитку ХПС [17].

Згідно із загальною гістопатологічною класифікацією, ХПС – еозинофіл-домінуюче запалення (80-90 %), яке є ознакою ХПС Кавказської раси [37]. Біохімічними маркерами ХПС є збільшення вмісту IgE та IL-5 у носовому секреті, тому певні види поліморфізму гена IL-5 можуть бути генетичними маркерами антиген-індукованого еозинофільного запалення.

Значення поліморфізму гена IL-5 доведено в розвитку бронхіальної астми [43], алергічного риніту [5]. Встановлена вірогідна асоціація поліморфізмів С-703Т [26], Т-746С [24] гена IL-5 із бронхіальною астмою. Проте в доступних наукових джерелах літератури не виявлено повідомлень про значення поліморфізму гена IL-5 у розвитку ХС.

Таким чином, генетичними дослідженнями останніх років виявлено порушення рівнів експресії чисельних генів, пов'язаних з імунопатогенезом хронічних синуїтів. Доведена генетично зумовлена недостатність мукозального імунітету в пацієнтів із хронічними синуїтами.

### Висновки

1. Накопичені дані щодо вивчення особливостей генетичного поліморфізму при хронічних синуїтах залишаються фрагментарними та неоднозначними. Природжені генетичні варіації при хронічних синуїтах є одними з вирішальних, проте недостатньо вивчених предикторів розвитку даної патології.

2. Ідентифікація причинних генів та їх поліморфізму – важливий діагностичний маркер прогнозування та персоналізованого лікування хворих на хронічні запальні процеси верхніх дихальних шляхів.

**Перспективи подальших досліджень.** Майбутні дослідження повинні знайти ключові гени, які лежать в основі розвитку ХС, або дослідити взаємодію генетичного компонента та факторів навколишнього середовища при реалізації захворювання.

### Література

1. Влияние функционального полиморфизма генов семейства интерлейкина-1 на предрасположенность и характер течения хронического гнойного риносинусита и эффективность терапии рекомбинантным интерлейкином-1 бета (беталейкин) / А.Ю. Громова, Л.Э. Тимчук, Ю.К. Янов [и др.] // Рос. ринол. – 2005. – № 2. – С. 5-12.
2. Данигевич Е.В. Исследование полиморфизма генов интерлейкинов у больных хроническим полипозным синуситом / Е.В. Данигевич // Рос. оториноларингол. – 2007. – № 5. – С. 70-75.
3. Интерлейкин-1 альфа, фактор некроза опухоли-альфа и интерферон-гамма в сыворотке крови больных бронхиальной астмой /

- О.В. Зайцева, А.В. Лаврентьев, С.В. Зайцева, Г.А. Самсыгина // Аллергология. – 2000. – № 3. – С. 10-15.
4. Полиморфизм гена TNFA и неравновесное сцепление TNFA и ПБА-генов II класса (DRB1, DQA1 DQB1) в популяции сибирских европеоидов / В.И. Коненков, О.В. Голованова, В.В. Дортман [и др.] // Иммунология. – 2008. – № 1. – С. 6-10.
  5. Полиморфизм C-703T-гена интерлейкина-5 и маркеры эозинофильного воспаления у больных бронхиальной астмой и их родственников / В.П. Пузырев, О.А. Салюкова, Л.М. Огородова [и др.] // Пульмонология. – 2003. – № 5. – С. 31-34.
  6. Портенко Г.М. Некоторые генетические аспекты у больных с полипозным риносинуситом / Г.М. Портенко // Нов. оториноларингол. и логопатол. – 1995. – № 2. – С. 82-86.
  7. Тарасова Г.Д. Влияние типа зиготности близнецов на распространенность ЛОР патологии / Г.Д. Тарасова, А.С. Юнусов, Л.А. Ларина // Рос. оториноларингол. – 2006. – № 6 (25). – С. 6-9.
  8. Arend W.P. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease / W.P. Arend // Cytokine Growth Factor Rev. – 2002. – Vol. 13, № 4-5. – P. 323-340.
  9. Association of IL1A, IL1B, and TNF gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: A replication study / E.L. Mfuna, C. Cormier, Y. Bosse [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2010. – Vol. 136, № 2. – P. 187-192.
  10. Association of the tumor necrosis factor-alpha -308 G/A polymorphism with nasal polyposis / H.B. Atikhan, M.K. Gokcan, E. Beder [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2010. – Vol. 267, № 6. – P. 903-908.
  11. Genetic polymorphisms in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis / J.M. Bernstein, J.B. Anon, M. Rontal [et al.] // Laryngoscope. – 2009. – Vol. 119, № 7. – P. 1258-1264.
  12. C-MET pathway involvement in chronic rhinosinusitis: a genetic association analysis / R. Castano, Y. Bossé, L.M. Endam [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2010. – Vol. 142, № 5. – P. 665-671.
  13. Cytokine gene polymorphisms in sarcoidosis / M. Vasakova, M. Sterclova, L. Kolesar [et al.] // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung. Dis. – 2010. – Vol. 27, № 1. – P. 70-75.
  14. Epithelial genes in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps / S.L. Richer, A.Q. Truong-Tran, D.B. Conley [et al.] // Am. J. Rhinol. – 2008. – Vol. 22, № 3. – P. 228-234.
  15. Evidence of a role for B cell-activating factor of the TNF family in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps / A. Kato, A. Peters, L. Suh [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 121, № 6. – P. 1385-1392.
  16. Expression and distribution of glucocorticoid receptor isoforms in eosinophilic chronic rhinosinusitis / K. Takeda, S. Takeno, K. Hirakawa [et al.] // Airis Nasus Larynx. – 2010. – Vol. 37, № 6. – P. 700-707.
  17. Expression of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase in nasal polyps associated with interleukin-4 promoter polymorphism -590 / K.P. Seong, W.H. Kyung, J. Hyun [et al.] // Otolaryngology – Head and Neck Surgery. – 2006. – Vol. 135, Issue 6. – P. 928-932.
  18. Expression profiles in human nasal polyp tissues studied by means of DNA microarray / Z. Liu, J. Kim, J.P. Sypek [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 114, № 4. – P. 783-790.
  19. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease / C.A. Dinarello // Blood. – 1996. – Vol. 87, № 6. – P. 2095-2147.
  20. Domain combination of the vertebrate-like TLR gene family: implications for their origin and evolution / B. Wu, T. Huan, J. Gong [et al.] // J. Genet. – 2011. – Vol. 90, № 3. – P. 401-408.
  21. Figueiredo C.R. Inflammatory genes in nasal polyposis / C.R. Figueiredo, I.D. Silva, L.L. Weckx // Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2008. – Vol. 16, № 1. – P. 18-21.
  22. Functional promoter polymorphism in the TBX21 gene associated with aspirin-induced asthma / M. Akahoshi, K. Obara, T. Hirota [et al.] // Human Genetics. – 2005. – Vol. 117, № 1. – P. 16-26.
  23. Gromadzka G. Influence of IL-1RN intron 2 variable number of tandem repeats (VNTR) polymorphism on the age at onset of neuropsychiatric symptoms in Wilson's disease / G. Gromadzka, A. Czlonkowska // Int. J. Neurosci. – 2011. – Vol. 121, № 1. – P. 8-15.
  24. Hao J. Diffuse mucosal inflammation in nasal polyps and adjacent middle turbinate / J. Hao, Y.T. Pang, D.Y. Wang // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2006. – Vol. 134, № 2. – P. 267-275.
  25. IL-1B (+3953 C/T) and IL-8 (-251 A/T) gene polymorphisms in H. pylori mediated gastric disorders / S. Fashad, M. Rasouli, A. Jamshidzadeh [et al.] // Iran. J. Immunol. – 2010. – Vol. 7, № 2. – P. 96-108.
  26. IL-5 and thromboxane A2 receptor gene polymorphisms are associated with decreased pulmonary function in Korean children with atopic asthma / S.J. Hong, S.Y. Lee, H.B. Kim [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 115, № 4. – P. 758-763.
  27. Increased prevalence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients with chronic rhinosinusitis / Y.K. Cheng, C.D. Lin, W.C. Chang [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2006. – Vol. 132, № 3. – P. 285-290.
  28. Influence of leukotriene gene polymorphisms on chronic rhinosinusitis / H. Al-Sherami, Y. Bosse, T.J. Hudson [et al.] // BMC Med. Genet. – 2008. – Vol. 26, № 9. – P. 21.
  29. Innate responses to Aspergillus: role of C1q and pentraxin 3 in nasal polyposis / P. Baruah, M. Trimarchi, I.E. Dumitriu [et al.] // Am. J. Rhinol. – 2007. – Vol. 21, № 2. – P. 224-230.

30. Interleukin-1 promoter region polymorphism role in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of IL-1B-511A/G variant reveals association with rheumatoid arthritis / P. Harrison, J.J. Pointon, K. Chapman [et al.] // *Rheumatology (Oxford)* – 2008. – Vol. 47, № 12. – P. 1768-1770.
31. Interleukin-4 C-590T polymorphism is associated with protection against nasal polyps in a Korean population / S.S. Yea, Y.I. Yang, S.K. Park [et al.] // *Am. J. Rhinol.* – 2006. – Vol. 20, № 5. – P. 550-553.
32. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery / N.M. Jones, C. Holzman, K.H. Friderici [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 87, № 1-2. – P. 82-89.
33. Jensen L.E. Targeting the IL-1 family members in skin inflammation / L.E. Jensen // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* – 2010. – Vol. 11, № 11. – P. 1211-1220.
34. Kim S.H. Association between a TGFbeta1 promoter polymorphism and rhinosinusitis in aspirin-intolerant asthmatic patients / S.H. Kim, H.S. Park, J.W. Holloway // *Respir. Med.* – 2007. – Vol. 101, № 3. – P. 490-495.
35. Lund V.J. Involvement of cytokines and vascular adhesion receptors in the pathology of frontoethmoidal mucocoeles / V.J. Lund, B. Henderson, Y. Song // *Acta Otolaryngol.* – 1993. – Vol. 113, № 4. – P. 540-546.
36. Microarray gene analysis of Toll-like receptor signaling elements in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / C.Y. Zhao, X. Wang, M. Liu [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 156, № 3. – P. 297-304.
37. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis / H. Riechelmann, T. Deutschle, A. Rozsasi [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2005. – Vol. 35, № 9. – P. 1186-1191.
38. Nasal mucosal gene expression in patients with allergic rhinitis with and without nasal polyps / S.B. Fritz, J.E. Terrell, E.R. Conner [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1057-1063.
39. Otto B.A. The role of cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / B.A. Otto, S.E. Wenzel // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2008. – Vol. 16, № 3. – P. 270-274.
40. Payne S.C. Genetics and phenotyping in chronic sinusitis / S.C. Payne, L. Borish, J.W. Steinke // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 128, № 4. – P. 710-720.
41. Platt M. Gene-expression signatures of nasal polyps associated with chronic rhinosinusitis and aspirin-sensitive asthma / M. Platt, R. Metson, K. Stankovic // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 9, № 1. – P. 23-28.
42. Polymorphisms in the tumour necrosis factor alpha-induced protein 3 (TNFAIP3) gene are associated with chronic rhinosinusitis / C. Cormier, Y. Bosse, L. Mfuna [et al.] // *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2009. – Vol. 38, № 1. – P. 133-141.
43. Polymorphisms in eosinophil pathway genes, asthma and atopy / M. Kabesh, M. Depner, I. Dahmen [et al.] // *Allergy* – 2007. – Vol. 62, № 4. – P. 423-428.
44. Proinflammatory cytokine single nucleotide polymorphisms in nasal polyposis / S.S. Erbek, E. Yurtcu, S. Erbek [et al.] // *Arch. Head Neck Surg.* – 2007. – Vol. 133, № 7. – P. 705-709.
45. Structure-function relationship in the IL-1 family / D. Boraschi, P. Bossu, G. Macchia [et al.] // *Front. Biosci.* – 1996. – Vol. 1, № 1. – P. 270-308.
46. Takeuchi K. Tumor necrosis factor gene polymorphism in chronic sinusitis / K. Takeuchi, Y. Majima, Y. Sakakura // *The Laryngoscope.* – 2000. – Vol. 110. – P. 1711-1714.
47. The cytokines associated with chronic rhinosinusitis with polyps down-regulate the antimicrobial immune function of human sinonasal epithelial cells / M.Jr. Ramanathan, W.K. Lee, E.W. Spannake [et al.] // *Am. J. Rhinol.* – 2008. – Vol. 22, № 2. – P. 115-121.
48. The IL1A genotype is associated with nasal polyposis in asthmatic adults / J. Karjalainen, V.P. Joki-Erkkila, J. Hulkkonen [et al.] // *Allergy.* – 2003. – Vol. 58, № 5. – P. 393-396.
49. Topographic gene expression in the sinonasal cavity of patients with chronic sinusitis with polyps / M.P. Platt, Z.M. Soler, S.Y. Kao [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2011. – Vol. 145, № 1. – P. 171-175.

## ГЕНЕТИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ХРОНИЧЕСКИХ СИНУСИТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*С.А. Левицкая, Л.П. Сидорчук, И.Й. Сидорчук*

**Резюме.** В статье приведены современные данные литературы о роли полиморфизма генов, которые кодируют компоненты иммунного ответа, в развитии хронических воспалительных процессов околоносовых пазух.

**Ключевые слова:** генетический полиморфизм, интерлейкины, хронический синусит.

**GENETICO-IMMUNOLOGICAL PREDICTORS OF CHRONIC SINUSITES  
(LITERATURE REVIEW)***S.A. Levytska, L.P. Sydorhuck, I.Y. Sydorhuck*

**Abstract.** The paper presents modern bibliographical data pertaining to the role of polymorphism of genes, coding the immune response components in the development of chronic inflammatory processes of the paranasal sinuses.

**Key words:** genetic polymorphism, interleukins, chronic sinusitis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 160-164

Надійшла до редакції 05.03.2012 року

© С.А. Левицька, Л.П. Сидорчук, І.Й. Сидорчук, 2012

УДК 616.314.17:616

*A.I. Проданчук, І.Д. Кіюн, М.О. Кройтор***ЗАХВОРЮВАННЯ ПАРОДОНТА І СОМАТИЧНА ПАТОЛОГІЯ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У результаті проведеного огляду наукових публікацій виявлено тісний взаємозв'язок між захворюваннями пародонта і соматичною патологією. З даного дослідження виявлено, що перебіг генералізованого пародонтиту залежить від перебігу соматичного захворювання. Зроблено висновок про необхідність комплексного підходу в лікуванні захворювань пародонта.

**Ключові слова:** захворювання пародонта, генералізований пародонтит, соматичні захворювання, серцево-судинна патологія, патологія шлунково-кишкового тракту, патологія ендокринної системи, ниркова патологія.

Захворювання пародонта (ЗП) є однією з найбільш складних проблем сучасної стоматології. Відомо, що в розвитку пародонтальної патології визначна роль належить місцевим факторам, але вагому роль відіграють системні процеси, які призводять до глибоких змін внутрішнього середовища організму і структурному ураженню тканин пародонта [1-5]. Доведено, що генералізований пародонтит (ГП) патогенетично тісно пов'язаний із патологією внутрішніх органів, а запальні і дистрофічно-запальні ураження пародонта багато в чому є вторинними по відношенню до системних процесів в організмі, що лежать в основі низки захворювань внутрішніх органів [1, 6-9].

Учені всього світу вважають, що ЗП відносяться етіологічними і патогенетичними факторами до гетерогенних захворювань, в етіології і патогенезі яких спостерігається цілий комплекс імунологічних, біохімічних, структурних та інших патологічних змін у механізмах запальної альтерації навколо зубних тканин [6-9, 10, 11], а порушення обміну речовин в організмі супроводжується патохімічними, морфологічними, імунними і біологічними змінами в пародонті [6, 7, 10].

У зв'язку з цим до перспективних напрямів вивчення етіології і патогенезу захворювань пародонта відносяться виявлення факторів, які впливають на весь організм людини і тканини пародонта зокрема [8].

В організмі хворого на генералізований пародонтит проходять чисельні процеси, від взаємодії яких залежить характер перебігу захворювання та особливості формування локального патологічного вогнища. Найважливішим є зв'язок ендокринної і імунної системи, порушення функціонального стану яких сприяє розвитку глибоких обмінних порушень у тканинах пародонта. Наявність соматичної патології послаблює захисні сили організму і створює умови для зниження резистентності навколо зубних тканин по відношенню до бактерій зубної біляшки й активізації пародонтопатогенної мікрофлори, тому запальні і запально – дистрофічні ЗП можна віднести до захворювань із системними факторами етіології і патогенезу [3-5]. Системні фактори (супутні захворювання) шляхом негативного впливу на систему захисту організму людини погіршують перебіг ЗП [4], тому що слизова оболонка ротової порожнини є індикатором наявності патологічного процесу в організмі [12].

При вивченні структури супутньої патології у 739 хворих на генералізований пародонтит у 95 % з них виявлено захворювання органів травного тракту (хронічний гастрит різного генезу, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, вторинні функціональні розлади кишечника), у 92 % - хронічні вогнища інфекції різної локалізації (ЛОР-органів, гепатобіліарної і сечовидільної системи,

© А.І. Проданчук, І.Д. Кіюн, М.О. Кройтор, 2012

урогенітальної ділянки), у 68 % – нейроциркуляторні розлади; у 26 % – гіпертонічна хвороба; у 25,2 % – міокардіодистрофія різного генезу; у 8 % – ендокринні захворювання [3].

Через наявність всебічних взаємозв'язків між органами порожнини рота і гастродуоденальної зони розвиток пародонтиту розглядається як наслідок низки захворювань шлунково-кишкового тракту, а саме гострої езофагіальної хвороби, виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, хронічного панкреатиту [15]. Про єдність процесів запального генезу в ротовій порожнині і шлунково – кишкового тракту свідчить те, що ступінь запально-деструктивних процесів у пародонті корелює з активністю запалення в стравоході [16]. Підтвердженням наявності тісного взаємозв'язку між порожниною рота і шлунково – кишковим трактом є також виражена позитивна динаміка місцевих імунологічних показників у хворих на генералізований пародонтит I і II стадії в результаті корекції дисбактеріозу кишечника [17], а при ортомолекулярній санації кишечника (прийом гіпоалергічних ортомолекулярних препаратів) відмічається значне зменшення глибини пародонтальних кишень і часткова регенерація кісткової тканини пародонта [18].

Суттєво погіршується тяжкість патологічного процесу в пародонті за наявності у хворих на ГП виразкової хвороби дванадцятипалої кишки [19], що багато дослідників пов'язують з інфікуванням *Helikobakter pylori* [20-22]. Встановлено прямий зв'язок між вираженістю дистрофічно – запальних змін у тканинах пародонта при ГП і ступенем інфікування *Helikobakter pylori* організму у хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки [20, 21], а в осіб з хронічним антральним гастритом розповсюдженість захворювань пародонта і активність запальних процесів у його тканинах спостерігається більше серед *Helikobakter pylori* – позитивних пацієнтів [22].

Ризик виникнення захворювань тканин пародонта підвищується при виразковому коліті і гепатиті [23], а наявність цирозу печінки значно впливає на глибину пародонтальних кишень і втрату прикріплення [24].

Досить добре вивчено вплив на розвиток і перебіг запальних і запально-дистрофічних ЗП при цукровому діабеті, який називають основним фактором ризику виникнення пародонтиту [25-29]. Захворюваність на генералізований пародонтит у пацієнтів із діабетом виявляється в три рази частіше, ніж серед осіб, у яких відсутній цукровий діабет [26]. Наявність гіпоглікемії серйозно погіршує метаболічні процеси в тканинах пародонта, що сприяє швидкому прогресуванню запальних і дистрофічних процесів [27, 28], а зниження капілярного кровотоку в тканинах пародонта у хворих на діабет призводить до порушення видалення продуктів обміну речовин і погіршує гіпоксичний стан пародонта [29].

Розвитку пародонтиту сприяє не тільки гіпоглікемія, але і толерантна до глюкози гіперінсулі-

немія, що спостерігається при метаболічному синдромі, яка суттєво впливає на розвиток ГП [30, 31]. Причому ГП в осіб із метаболічним синдромом виникає в молодому віці і супроводжується прогресуючою деструкцією тканин пародонта [31]. Водночас інші дослідники вважають, що для розвитку ГП більше значення має інший компонент метаболічного синдрому – гіперліпідемія, ніж толерантна до глюкози гіперінсулінемія [32, 33]. У пацієнтів із запальними і запально-дистрофічними ЗП різноманітні компоненти метаболічного синдрому виявляються значно частіше, ніж в осіб з інтактним пародонтом. При цьому в осіб із гінгівітом виявляється лише один із компонентів метаболічного синдрому, наявність двох компонентів спостерігається у хворих на генералізований пародонтит з «відносно» сприятливим клінічним перебігом, тоді як у пацієнтів з наявністю трьох або чотирьох компонентів метаболічного синдрому відмічається вкрай тяжкий перебіг генералізованого пародонтиту [34].

На клінічний перебіг запальних і дистрофічно-запальних ЗП суттєво впливають мікроциркуляторні порушення в його тканинах, які часто зумовлені серцево-судинною патологією [35-37], травматичними ураженнями спинного мозку [38]. Артеріальна гіпертензія викликає лімфостаз і підвищенню проникності капілярної стінки, які супроводжуються вираженим набряковим синдромом і кровоточивістю ясен [35, 36]. У пацієнтів із гіпертонічною та ішемічною хворобами серця ЗП реєструються у 93,5 % обстежених, що в 1,8 рази частіше, ніж у осіб із відсутністю серцево-судинних захворювань, при цьому найчастіше трапляється генералізований пародонтит (у 79 % осіб), розповсюдженість і ступінь тяжкості якого корелює з довготривалістю основного захворювання [37].

Розповсюдженість ГП у пацієнтів з травматичною хворобою спинного мозку становить 98 % і характеризується переважанням хронічного перебігу над загостреним, швидким і значним нашаруванням зубних відкладень, зменшенням швидкості слиновиділення і зміною концентрації калію і натрію в ротовій рідині [38].

При нейроциркуляторній дистонії порушення мікроциркуляції в тканинах пародонта в осіб із катаральним гінгівітом і ГП поєднуються зі зниженням фагоцитуючої активності нейтрофілів крові [39]. Психоемоційні порушення у хворих на ГП сповільнюють терміни ліквідації запального процесу в пародонті під час лікування і сприяють ранній появі рецидивів захворювання [40], оскільки нервово-психічні стреси також призводять до поєднання порушень мікроциркуляції і інфекційно-імунного конфлікту в тканинах пародонта [41].

Запальні і запально-дистрофічні ураження пародонта часто спостерігаються в осіб із недиференційованими формами дисплазії сполучної тканини і мають перебіг із вираженими порушеннями мікроциркуляції в тканинах пародонта (зниження швидкості кровотоку в період систоли і діастоли) [42]. Наявність ревматоїдного артрити

також викликає суттєві порушення мікроциркуляції в пародонті [43].

На відміну від переважання порушень мікроциркуляції в тканинах пародонта, які мають місце у хворих на запальні і запально-дистрофічні ЗП на тлі захворювань серцево-судинної системи, за наявності захворювань щитоподібної залози превалюють метаболічні порушення в тканинах пародонта [44, 45].

У хворих на ЗП і гіпофункцію щитоподібної залози спостерігається патологічна зміна обмінних процесів, підвищення протеолітичної активності крові, посилення екскреції мінеральних компонентів, особливо кальцію і фосфору [44]. Порушення обміну мінеральних речовин призводить до того, що у всіх хворих на дифузний токсичний зоб навіть на ранній стадії захворювання наявні запально-дистрофічні зміни в пародонті [45].

Мінеральний дисбаланс, який проявляється в змінах складу важливих макро- і мікроелементів у різних середовищах організму, відіграє значну роль у ремоделюванні тканин пародонта, що особливо актуально для осіб із захворюваннями внутрішніх органів і ЗП, оскільки розвиток генералізованого запального і запально-дистрофічного процесу в пародонті відбувається на тлі порушення гомеостатичної рівноваги в організмі [46, 47].

Стан мінерального обміну в організмі, властивості і склад слини суттєво впливають на швидкість утворення зубного каменю [48]. До основних факторів, що впливають на частоту і характер назубних відкладень, відносяться порушення сольового обміну і зміни в організмі, викликані супутніми захворюваннями (сечокам'яна хвороба, порушення нервової і ендокринної системи, травного тракту) [49]. Зміна функціонального стану ротової рідини у вигляді зниження швидкості слиновиділення, підвищення в'язкості ротової рідини і зниження її поверхневого натягу, мінералізуючого потенціалу визначається в дітей із хронічним гломерулонефритом [50].

У дослідженнях, присвячених вивченню взаємозв'язку стану тканин пародонта і біохімічних показників ротової рідини і хворих на ЗП і сечокам'яну хворобу [51, 52], встановлено, що наявність сечокам'яної хвороби виявляє суттєво негативний вплив на інтенсивність запальних процесів у тканинах пародонта, особливо виражене при переважній оксалоурії. Разом з тим встановлено, що негативний вплив на тканини пародонта в даного контингенту осіб виявляє не стільки порушення мінерального балансу, скільки зміни ротової рідини і сечі [52].

Таким чином, у патогенезі ЗП суттєву роль відіграють системні процеси в організмі, зумовлені різноманітною соматичною патологією.

### Висновки

1. Захворювання пародонта є поліетіологічним захворюванням, патогенез якого пов'язаний із патологічними процесами в організмі, що викликані порушеннями функціонування найважливіших систем організму.

2. Для успішного лікування захворювань пародонта, особливо з тяжким і часто рецидивним перебігом, необхідний комплексний підхід, який поряд із місцевою терапією передбачає обов'язкове і своєчасне лікування загальносоматичної патології.

**Перспективними** є напрями дослідження розробки методів діагностики соматичної патології на основі вивчення змін стану тканин пародонта і стану ротової рідини в аспекті кореляційних співвідношень зі змінами гомеостазу організму.

### Література

1. Цепов Л.М. Межсистемные связи при болезнях пародонта / Л.М. Цепов, А.И. Николаев // Пародонтология. – 2003. – № 2. – С. 19-24.
2. Машенко И.С. Иммунологические и гормональные аспекты патогенеза генерализованного пародонтита / И.С. Машенко // Вісн. стоматол. Спеціальний випуск. – 2003. – № 1. – С. 22-25.
3. Горбачева И.А. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом / И.А. Горбачева, А.И. Кирсанов, Л.Ю. Орехова // Стоматология. – 2004. – № 3. – С. 6-11.
4. Заболевания пародонта и здоровье / Р.М. Bartold, R.I. Marshall, T. Georgiou, [et al.] // Пародонтология. – 2003. – № 3. – С. 3-9.
5. Заверная А.М. Методы оценки и коррекции иммунных нарушений у больных дистрофическими-воспалительными и воспалительно-дистрофическими заболеваниями пародонта и слизистой оболочки полости рта / А.М. Заверная, Т.Н. Волосовец, А.С. Андрусенко // Дентальные технологии. – 2005. – № 5/6. – С. 13-15.
6. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение: [руководство для врачей] / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов, Н.А. Рабухина [и др.]. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 63-90.
7. Колесова Н.А. Концепция гетерогенности болезней пародонта, определяющая особенности лечебной практики / Н.А. Колесова, А.М. Политун, Н.В. Колесова // Современная стоматол. – 2006. – № 1. – С. 61-64.
8. Цепов Л.М. Нерешенные вопросы этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта / Л.М. Цепов, А.И. Николаев // Пародонтология. – 2001. – № 1/2. – С. 28-31.
9. Impact of oral health on the life quality of periodontal patients / I. Needleman, C. McGrath, P. Floyd [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2004. – Vol. 31, № 6. – P. 454-457.
10. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – К.: Здоров'я, 2000. – С. 5-6; 113-143.
11. Epidemiology, etiology and prevention of periodontal diseases. Report of WHO Scientific Group / – Geneva, 2001.

12. Скиба А.В. Патоморфологические изменения слизистой оболочки полости рта при экспериментальном сахарном диабете и их коррекция / А. В. Скиба, В.В. Вит, К.Н. Косенко // Вісн. стоматол. – 2005. – № 3. – С. 11-14.
13. Гросси Сара Г. Воспалительные процессы в полости рта и сердечно – сосудистые заболевания / Сара Г. Гросси // Клин. стоматол. – 2006. – № 1. – С. 40-44.
14. Абдул Гафар. Запалення, захворювання пародонту та здоров'я організму / Гафар Абдул, Р. Антони // Современная стоматол. – 2005. – № 3. – С. 61-64.
15. Цимбалистов А.В. Патофизиологические аспекты развития сочетанной патологии полости рта и желудочно-кишечного тракта / А.В. Цимбалистов, Н.С. Робакидзе // Стоматология для всех. – 2005. – № 1. – С. 57-59.
16. Лепилин А.В. Некоторые механизмы возникновения и прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.В. Лепилин, А.М. Осадчук, Н.В. Булкина // Рос. стоматол. ж. – 2004. – № 5. – С. 34-36.
17. Денега І.С. Корекція кишкового дисбактеріозу в поетапній імунореабілітації хворих на генералізований пародонтит / І.С. Денега // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія. – 2003 – № 2. – С. 95-103.
18. Peter – Naugen Volkmann. Ортомолекулярная санация кишечника – основа успеха любой медицинской и стоматологической терапии/ / Volkmann Peter – Naugen // Новое в стоматологии. – 2003. – № 7. – С. 8-10.
19. Фаворская Е.В. Клинико- цитологическая характеристика пародонтита при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в процессе лечения / Е.В. Фаворская, Н.В. Курекина // Институт стоматологии. – 2005. – № 2. – С. 56-60.
20. Ліновицька О.В. Вибір антибактеріальних препаратів у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки, асоційовану з *Helikobakter pylori*: автореф. дис. на здобуття наук. ст. канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / О.В. Ліновицька. – К., 2002. – 20 с.
21. Борисенко А. В. Взаимосвязь микрофлоры пародонтальных карманов с течением генерализованного пародонтита у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А.В. Борисенко, Ю.Г. Коленко, О.В. Линовицкая // Современная стоматол. – 2002. – № 1. – С. 39-42.
22. Елизарова В.М. Специфика пародонтального статуса у подростков с *Helikobakter pylori*-ассоциированной патологией желудочно-кишечного тракта / В.М. Елизарова, А.В. Горелов, Е.Н. Табалова // Рос. стоматол. ж. – 2006. – №1. – С. 12-14.
23. Herbert Michel. О проблемах определения риска возникновения пародонтита / Michel Herbert // Стоматология. – 2003. – № 3. – С. 17-19.
24. Periodontal changes in liver cirrhosis and post – transplantation patients. I: Clinical findings / O. Oettinger – Barak, S. Barak, E.E. Machtei [et al.] // J. Periodontol. – 2001. – Vol. 72, № 9. – P. 1236-1240.
25. Гударьян А.А. Цитокиновый статус у больных генерализованным пародонтитом при сахарном диабете II типа / А.А. Гударьян // Укр. стоматол. альманах. – 2007. – № 3. – С. 24-29.
26. Straka M. Parodontitis a diabetesmellitus / M. Straka // Progresdend. – 2001. – № 6. – P. 10-12.
27. Клинико – микробиологические аспекты и контроль эффективности консервативного лечения воспаления пародонта у больных сахарным диабетом I типа / В.Н. Царев, Г.М. Бабер, О.О. Якушевич [и др.]. // Стоматология. – 2006. – № 4. – С. 40-46.
28. Машенко И.С. Содержание ИЛ-β у больных генерализованным пародонтитом, страдающих сахарным диабетом II типа / И.С. Машенко, А.А. Гударьян // Современная стоматол. – 2005. – № 1. – С. 61-63.
29. Микроциркуляция тканей пародонта у больных сахарным диабетом и диффузным токсическим зобом по данным лазерной доплеровской флоуметрии / Р.Н. Нигматов, У.А. Ганиев, Д.К. Нужмутдинова [и др.] // Stomatologiya (Среднеазиатский научно-практ. ж.). – 2003. – № 1/2. – С. 28-31.
30. Воспалительные заболевания пародонта у больных с метаболическим синдромом / М.М. Пожарицкая, Т.Г. Симакова, Л.К. Сельцев, В.В. Кириенко // Стоматология. – 2004. – Т. 83, № 6. – С. 13-16.
31. Состав иммунореактивного инсулина и патогенетические механизмы развития воспалительных заболеваний пародонта / М.М. Пожарицкая, Л.К. Старосельцева, В.В. Кириенко, Л.Г. Валуева // Рос. стоматол. ж. – 2004. – № 5. – С. 13-16.
32. Serum total cholesterol and high – density lipoprotein cholesterol related to periodontitis / J. Hinrichs, M. Desvaricus, J. Hodges [et al.] // J. Periodontol. – 2001. – Vol. 72, № 9. – P. 1296.
33. Association between periodontitis and hyperlipidemia : cause or effect? / C.W. Cutler, E.A. Shinedling, M. Nunn [et al.] // J. Periodontol. – 1999. – Vol. 70, № 12. – P. 1429-1434.
34. Гударьян А.А. Компоненты метаболического синдрома у больных воспалительными заболеваниями пародонта / А.А. Гударьян // Вісн. стоматол. Спеціальний випуск. – 2005. – № 1. – С. 28-34.
35. Изменения десны при сочетании артериальной гипертензии с пародонтитом / И.В. Майбордин, И.А. Колмаков, И.А. Притчина [и др.] // Стоматология. – 2006. – Т. 85, № 1. – С. 15-19.
36. Ярова С.П. Особливості перебігу генералізованого пародонтиту у хворих на гіпертонічну

- хворобу / С.П. Ярова, Н.В. Мозгова // Укр. стоматол. альманах. – 2008. – № 1. – С. 11-13.
37. Ярова С.П. Структура стоматологічної патології при серцево – судинних захворюваннях / С.П. Ярова, Н.В. Мозгова // Современная стоматол. – 2006. – № 2. – С. 21-22.
38. Крылова Т.Л. Обоснования комплексного лечения генерализованного пародонтита у больных травматической болезнью спинного мозга / Т.Л. Крылова, С.М. Горобец // Вестн. физиотерапии и курортотол. – 2004. – № 2. – С. 69-70.
39. Орехова Л.Ю. Показатели неспецифической клеточной защиты у больных с хронической инфекцией полости рта и нейроциркуляторной дистонией / Л.Ю. Орехова, М.Г. Пачкория // Пародонтология. – 2004. – № 1. – С. 19-21.
40. Скидан К.В. Роль психоэмоциональных расстройств в формировании ранних рецидивов воспалительного процесса в десневой ткани у больных генерализованным пародонтитом / К.В. Скидан // Современная стоматол. – 2004. – № 4. – С. 56-58.
41. Ключевые позиции концепции пародонта / М.Н. Пузин, Е.С. Кипарисова, М.А. Котова [и др.] // Рос. стоматол. ж. – 2003. – № 5. – С. 22-27.
42. Сулимов А.Ф. Клиническое состояние пародонта у лиц с недифференцированными формами соединительной ткани / А.Ф. Сулимов, Э.Ш. Григорович // Институт стоматологии. – 2004. – № 4. – С. 89-91.
43. Mercado F.V. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis / F.V. Mercado, R. Marshall, A.C. Klestov // J. Periodontol. – 2001. – Vol. 72, № 6. – P. 779-787.
44. Шнейдер О.Л. Заболевания пародонта при гипофункции щитовидной железы (Обзор) / О.Л. Шнейдер, В.П. Журавлев // Урал. стоматол. ж. – 2004. – № 6. – С. 32-32.
45. Кристаллографическое исследование смешанной нестимулированной слюны у пациентов с диффузным токсическим зобом / С.Н. Денисенко, А.А. Шапашникова, С.С. Григорьев [и др.] // Пробл. стоматол. – 2005. – № 2. – С. 739.
46. Горбачева И.А. Особенности минерального обмена у больных генерализованным пародонтитом на фоне различных заболеваний внутренних органов / И.А. Горбачева, И.А. Кирсанов, Л.Ю. Орехова // Пародонтология. – 2003. – № 1. – С. 83-12.
47. Львова Л.В. Эти разные, разные, разные гингивиты / Л.В. Львова // Стоматология. – 2001. – № 5. – С. 439.
48. Грохолський А.П. Назубные отложения: их влияние на зубы, околозубные ткани и организм / А.П. Грохолський, Н.А. Кодола, Т.Д. Центило. – К.: Здоров'я, 2000. – С. 55.
49. Белик Л.П. Состояние и функциональная характеристика органов полости рта у детей с хроническим гломерулонефритом: автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Л.П. Белик. – Минск, 2000. – 19 с.
50. Косенко К.Н. Риск развития и особенности течения заболеваний пародонта у больных с мочекаменной болезнью / К.Н. Косенко, Л.В. Гончарук // Вісн. стоматолог. – 2006. – № 3. – С. 28-32.
51. Сравнительный анализ результатов в лазерной корреляционной спектроскопии ротовой жидкости и мочи у больных заболеваниями пародонта с наличием и отсутствием мочекаменной болезни / К.Н. Косенко, Л.В. Гончарук, Ю.И. Бажора [и др.] // Вісн. стоматол. – 2008. – № 5/6. – С. 33-37.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРОДОНТА И СОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ

*А.И. Проданчук, И.Д. Киюн, М.О. Кройтор*

**Резюме.** В результате обзора литературы научных публикаций установлено тесную взаимосвязь между заболеваниями пародонта и соматической патологией. Из данного исследования следует, что течение генерализованного пародонтита зависит от течения соматического заболевания. Сделано выводы о необходимости комплексного подхода в лечении заболеваний пародонта.

**Ключевые слова:** заболевания пародонта, генерализованный пародонтит, соматические заболевания, сердечно-сосудистая патология, патология желудочно-кишечного тракта, патология эндокринной системы, почечная патология.

## PERIODONTOPATHY AND SOMATIC PATHOLOGY

*A.I. Prodanchuk, I.D. Kiiun, M.O. Kroitor*

**Abstract.** As a result of a review of research publications a close correlation between periodontal diseases and somatic pathology has been revealed. It has been found out from this porticar research that the course of generalized periodontitis depends on the course of a somatic disease. A conclusion about a need for an integrated approach in the treatment of periodontal diseases has been arrived at.

**Key words:** periodontal disease, generalized periodontitis, somatic diseases, cardio-vascular pathology, pathology of gastro-intestinal tract, endocrine pathology, renal pathology.

Рецензент – доц. Н.Б. Кузник

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 164-168

Надійшла до редакції 19.03.2012 року



УДК 616.12-008.331+577.121.4]:616.12+618.1

*В.К. Тащук, О.І. Федів, К.О. Пересунько***АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА МЕНОПАУЗАЛЬНИЙ МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: КАРДІОЛОГІЧНА ЧИ ГІНЕКОЛОГІЧНА ПРОБЛЕМА?**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Метаболічний синдром протягом останніх років привертає увагу ендокринологів, кардіологів, лікарів загальної практики. Експерти ВООЗ (2005) визначають метаболічний синдром як нову пандемію ХХІ століття, яка захоплює економічно розвинені країни і може стати демографічною катастрофою для країн, що розвиваються. Поширеність метаболічного синдрому в

два рази вища, ніж цукрового діабету і в найближчі 25 років очікується зростання темпів її росту на 50 %. Це зумовлено, насамперед, широкою поширеністю даного симптомокомплексу в популяції – до 20 %.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, критерії, менопауза.

До серйозного вивчення цього комплексу симптомів приступили лише в 1981 році. Тоді ж з'явився і термін – «метаболічний синдром» – цілий комплекс патологічних змін в організмі, а саме: ожиріння, порушення вмісту і співвідношення жирів і холестерину в крові, підвищення рівня глюкози в крові (цукровий діабет), підвищення тиску (гіпертонічна хвороба), порушення обміну сечової кислоти (подагра). Вважається, що первинними є ожиріння і знижена чутливість клітин до інсуліну, внаслідок чого і розвивається цукровий діабет 2-го типу [4].

Метаболічний синдром часто супроводжується: гіперандрогенією (деякою маскулінізацією жіночого організму – зайвим оволосінням, зниженням тембру голосу тощо); хропінням і апное (зупинкою дихання уві сні); збільшенням серця; характерним порушенням жирового обміну. Внаслідок підвищення вмісту білка фібриногену в крові і злипання клітин крові між собою, у хворих збільшується небезпека тромбоутворення.

Отже, метаболічний синдром – складне обмінне захворювання, яке може призводити до раннього і швидкого розвитку атеросклерозу з його небезпечними судинними ускладненнями – інфарктом та інсультом. Фактори ризику атеросклерозу і тромбозів при метаболічному синдромі: сімейна схильність, високий вміст жиру і холестерину в раціоні, гіподинамія, куріння, високий артеріальний тиск, підвищення в крові рівня холестерину, зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності [21].

Стан значно покращується при зниженні маси тіла. Тому при підозрі на метаболічний синдром необхідно терміново змінювати спосіб життя і подбати про здорове харчування, контролювати артеріальний тиск і показники жирового обміну.

Актуальність проблеми полягає в тому, що наявність центрального типу ожиріння, однієї з основних складових метаболічного синдрому, значно збільшує ризик розвитку таких серцево-судинних ускладнень: ішемічної хвороби серця (ІХС) – у 2-4 рази, інфаркту міокарда (ІМ) – у 6-10 разів, мозкового інсульту – у 4-7 разів. Смертність при цьому зростає у 2,3 рази [3].

Підставою для виділення метаболічного синдрому стали дослідження, які виявили наявність

патогенетичного взаємозв'язку між виникненням центрального ожиріння, есенціальною гіпертонією, інсулінорезистентністю та порушенням ліпідного обміну. Ще на початку минулого століття Г.Ф. Ланг, А.Л. Мясников звернули увагу на те, що в осіб з абдомінальним типом ожиріння частіше трапляється ІХС, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), і такі пацієнти частіше помирають від ІМ. У 1988 році G. Reaven висловив припущення про участь інсулінорезистентності (ІР) та гіперінсулінемії (ГІ) в патогенезі АГ, ЦД 2-го типу та ІХС, а також запропонував термін «синдром Х», або метаболічний синдром, що включав в себе гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози, інсулінорезистентність, підвищений вміст у крові холестерину ЛПВГ та артеріальну гіпертензію. У 1989 р. N.M. Kaplan ввів термін «смертельний квартет» і об'єднав у його складі андройдне ожиріння, порушення толерантності до глюкози, гіперінсулінемію та АГ.

На даний час виділяють основні чинники, які впливають на розвиток метаболічного синдрому: генетична схильність, переїдання, гіподинамія та артеріальна гіпертензія. Генетична схильність пов'язана, перш за все, з підвищеною інсулінорезистентністю, тобто зі зниженням реакції інсулінчутливих тканин на інсулін при його достатній концентрації, що призводить до хронічної компенсаторної гіперінсулінемії. Ця спадкова особливість у комплексі з надлишковим вживанням їжі та низьким рівнем фізичної активності з часом сприяє розвитку ожиріння [8].

Сьогодні й досі не існує спільної думки про первинність ожиріння та інсулінорезистентності в патогенезі метаболічного синдрому, оскільки обидва ці процеси тісно взаємопов'язані. Припускається, що центральний тип ожиріння є причиною ІР, ГІ та інших метаболічних порушень.

Сучасні наукові уявлення щодо ролі вісцерального типу ожиріння дозволяють розглядати його як окремий ендокринний орган, який наділений здатністю продукувати різні гормони та біологічно активні речовини. Адипоцити вісцеральної жирової тканини секретують у ворітну вену печінки вільні жирні кислоти, які починають конкурувати з глюкозою за вхід у клітини. У резуль-

таті цього підвищується рівень глюкози в крові і, як наслідок, підсилюється продукція інсуліну підшлунковою залозою, що призводить до ГІ та відносної ІР. Крім того, вільні жирні кислоти призводять до порушення ліпідного обміну, підвищуючи рівень ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ). При цьому вісцеральна жирова тканина може бути причиною розвитку АГ, у результаті продукції нею вільних жирних кислот, ангіотензину-2 і лептину. Лептин регулює відчуття насичення на рівні дугоподібного ядра гіпоталамуса. У хворих з надлишковою масою тіла концентрація лептину підвищена, хоча відчуття насичення при цьому відсутнє, що, можливо, зумовлено резистентністю до нього, що розвивається. Надходячи в гіпоталамус у великій кількості, лептин підвищує активність симпатичної нервової системи, внаслідок чого зростає частота серцевих скорчень, загальний периферичний судинний опір та артеріальний тиск. Крім того, підвищена концентрація лептину призводить до порушень у роботі гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи, що супроводжуються посиленням виробленням адренокортикотропного гормону, кортизолу та альдостерону, в результаті чого розвивається артеріальна гіпертензія. Аналогічний вплив на симпатичну нервову систему справляє інсулін. Гіперінсулінемія зумовлює підвищену реабсорбцію натрію в проксимальних каналцях нирок, гіперволемію, що є одним із механізмів розвитку АГ. В умовах ІР страждає ендотелій судин, оскільки при цьому відбувається підсилення вироблення вазоконстрикторних біологічно активних речовин (ендотеліну, тромбоксану А<sub>2</sub>) та зниження секреції таких вазодилаторів, як простагліцин та оксид азоту [22].

За останні роки поняття МС було доповнене такими основними характеристиками, як гіперурикемія, гіперфібриногенемія, гіпертрофія лівого шлуночка.

Існують певні діагностичні критерії метаболічного синдрому, проте основною ознакою залишається наявність центрального (абдомінального) типу ожиріння у випадку, якщо окружність живота перевищує 80 см у жінок та 94 см у чоловіків.

Додатковими критеріями є: наявність АГ (АТ>140/90 мм рт.ст.), підвищення рівня тригліцеридів > 1,7 ммоль/л, зниження рівня ЛПНГ >3,0 ммоль/л, наявність гіперглікемії натще (більше 6,1 ммоль/л), порушення толерантності до глюкози (рівень глюкози в плазмі крові через 2 години після проби навантаження в межах 7,8-11,1 ммоль/л).

Ще у Фремінгенському дослідженні метаболічний синдром, найважливішими ознаками якого вважали вісцеральне ожиріння, атерогенну дисліпідемію та ІР було виявлено у 25 % пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Основними факторами ризику виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ) є: вісцеральне ожиріння, гіподинамія, атерогенна дієта.

Найважливішими факторами ризику виникнення ССЗ є: куріння, артеріальна гіпертензія,

високий рівень ЛПНГ, низький рівень ЛПВГ, випадки раннього (<55 років) розвитку ІХС, літній вік.

Провокуючі фактори ризику ССЗ: високий рівень тригліцеридів, ІР, невеликі розміри частинки ЛПНГ, прозапальний статус, тромбофілія.

Метаболічний синдром незалежно від дисліпідемії та ожиріння є предиктором високого ризику ССЗ і значно підвищує кумулятивний ризик смертності від ССЗ.

Останнім часом відзначається значний інтерес до проблем менопаузального періоду у зв'язку зі збільшенням тривалості життя жінок. У наш час середня тривалість життя жінок – 80 років. В Україні жіночого населення налічується 25,5 млн, із яких більш ніж половина (13,4 млн) жінки в перехідному та постменопаузальному періодах. Середня тривалість життя жінки в Україні – близько 72 років, а середній вік, коли настає менопауза – 48 років. Якщо врахувати, що клімактерій займає 1/3 життя жінки, стає очевидною медична й соціальна значимість проблеми. Зі збільшенням тривалості життя особливого медико-соціального значення набувають аспекти, які визначають якість життя жінок цього віку. Менопаузальний вік, зазвичай, є віком найбільшої соціальної активності жінки, що має певний життєвий і творчий досвід, які вона з користю може віддавати суспільству. Розрізняють наступні періоди клімаксу:

1. Менопауза – остання спонтанна менструація та аменорея протягом 12 місяців.
2. Пременопауза – це час із виникнення перших "менопаузальних" симптомів до останньої менопаузи.
3. Постменопауза – це час, який починається з початку останньої менструації та триває до кінця життя.
4. Перименопауза – це період від появи перших "менопаузальних" симптомів (зміна менструального циклу, симптоми порушення вегетативного стану у вигляді "припливів", дратування тощо) до двох років після останньої самостійної менструації. Перименопауза – критичний період у житті жінки, що супроводжується численними змінами у всіх системах організму.

Час початку менопаузи запрограмований генетично, але чинники зовнішнього середовища можуть впливати на цей показник. Куріння, незадовільні умови життя, хронічні захворювання тощо є підставою для раннього початку менопаузи.

Слід підкреслити, що саме в період перименопаузи з'являються перші прояви метаболічного синдрому (МС) (синдром Х, синдром Ривена, смертельний квартет), які в поєднанні з менопаузальними змінами формують менопаузальний метаболічний синдром (ММС). Це прискорює розвиток та прогресування серцево-судинних захворювань, які, як відомо, посідають перше місце серед причин смертності в жінок більшості країн світу та розвитку ЦД 2-го типу.

Класифікуючи за перебігом, МС можна поділити на 4 стадії:

Стадії	Клінічні прояви
Початкова	Абдомінальне ожиріння зі спадковими, набутими чинниками ризику розвитку МС
Формування	Наявні дві ознаки МС ( неповний МС ): абдомінальне ожиріння в поєднанні з гіпертензією або дисліпідемією
Розгорнута	Повний МС
Пізня	Повний МС у поєднанні з АГ, цукровим діабетом 2-го типу, ССХ атеросклеротичного походження

	Натще (ммоль/л )	Через 2 години (ммоль/л )
Норма	<5,6 ммоль/л	<7,8 ммоль/л
Порушення толерантності	5,6 ммоль/л	7,8-11,0 ммоль/л
Цукровий діабет	>6,1 ммоль/л	

Для діагностики абдомінального ожиріння використовується індекс маси тіла (індекс Кетле) як найбільш точний метод.

$IMT = \text{маса тіла в кг} / \text{зріст у м}^2$ .

За даними критерію ВООЗ, нормальний ІМТ становить 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>. Але в роботі лікаря, що практикує, зручніше використовувати дослідження окружності живота.

Зміни вмісту глюкози в крові виявляються стандартними методами, але слід зауважити, що досить часто в жінок можна зареєструвати порушення толерантності до глюкози. Якщо коливання глюкози крові натще під час кількох досліджень тримається на межі 5,6-6,1 ммоль/л, вартує провести пробу з навантаженням (після дослідження глюкози крові натще дати випити 75 г розчину глюкози та повторити дослідження через 2 години).

Дуже важливим для ранньої діагностики МС є дослідження ліпідного спектра крові пацієнтів (холестерин загальний, холестерин ліпопротеїнів високої та низької щільності, тригліцериди тощо).

Більшість жінок у перименопаузі має високий нормальний рівень АТ, який є провісником гіпертензії I ступеня, у разі ранньої діагностики, лікар має змогу запобігти розвитку гіпертонічної хвороби або принаймні гальмувати її початок. Виходячи з вищезазначеного, МС прийнято діагностувати за наявності трьох або більше з п'яти критеріїв:

- окружність талії більше 88см;
- рівень тригліцеридів >1,70 ммоль/л (>150мг/100мл);
- рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХЛВЩ) <1,29 ммоль/л (<50 мг/100мл);
- артеріальний тиск (АТ) >130/80 мм рт. ст.;
- рівень глюкози плазми крові натще >6,1 ммоль/л (>110мг/100мл).

Слід зауважити, що Американська діабетична асоціація (ADA) у 2003р. встановила значення рівня глюкози натще >5,6 ммоль/л (100мг/дл), для діагностики переддіабету.

У жінок у перименопаузі досить часто можна спостерігати розвиток початкових проявів

МС. Звісно, лікування МС на цьому етапі в більшості складається зі зміни загального способу життя, зміни звичок харчування, збільшення фізичного навантаження. Але враховуючи, що в цих пацієнток менопаузальні скарги домінують, призначення препаратів замісної гормональної терапії (ЗГТ) або фітоестрогенів позитивно вплине на зменшення вегетативних проявів, а також сповільнить подальший розвиток МС у цих жінок.

Схема обстеження пацієнток на стадії доклінічних проявів включає:

- виявлення спадкової схильності до ожиріння, ЦД, ІХС, АГ;
- соціальний анамнез (особливості способу життя, харчові звички);
- антропометричні вимірювання (зріст, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС), ОТ/ОС);
- моніторинг АТ;
- електрокардіографічне обстеження;
- визначення біохімічних показників: рівнів тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ХС), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), аполіпопротеїну В у плазмі крові;
- визначення глюкози крові натще, інсуліну крові натще, за показаннями — проведення глюкозо-толерантного тесту. Найточніші показники, які можна використовувати при такому обстеженні:
- окружність талії, як маркер абдомінально-вісцерального ожиріння;
- рівень тригліцеридів, як показник, що корелює з наявністю дрібних щільних частинок ЛПНЩ;
- рівень АпоВ, як показник атерогенних ліпопротеїнів (за відсутності можливості його визначення обчислюється коефіцієнт атерогенності — співвідношення ХСЛПНЩ/ХСЛПВЩ);
- рівень інсуліну натще, як показник ІР.

За наявності пізніх проявів МС, таких, як порушення толерантності до глюкози (ПТГ) або ЦД 2-го типу, діагноз МС встановлюють, якщо

## Класифікація рівня артеріального тиску (АТ) (мм рт. ст.)

Категорія	Систолічне	Діастолічне
Оптимальне	<120	80
Нормальне	<130	85
Високе нормальне	130-139	85-89
Гіпертензія I ступеня	140-159	90-99
Підгрупа: погранична	140-159	85-89
Гіпертензія II ступеня	160-179	100-109
Гіпертензія III ступеня	>180	>110
Ізольована систолічна гіпертензія	>140	<90
Підгрупа: погранична	140-149	<90

наявні дві із нижченаведених ознак МС: ОТ/ОС у чоловіків > 0,9, у жінок > 0,85, АТ >160/90 мм рт. ст., ТГ >1,7 ммоль/л, мікроальбумінурія > 20 мг на добу, ХС ЛПВЩ < 0,9 ммоль/л у чоловіків і < 1,0 ммоль/л — у жінок.

Якими б не були причини розвитку МС, з клінічної точки зору хворі з проявами цього синдрому повинні спостерігатися терапевтами, ендокринологами і кардіологами. З практичної точки зору це означає, що коли особа з абдомінальним ожирінням звертається до терапевта чи кардіолога з приводу АГ, ІХС або гіперхолестеринемії, то ці фахівці повинні бути націлені на активне виявлення в даного пацієнта інших проявів МС, і наперед ПТГ або ЦД 2-го типу.

Аналогічно, якщо такий пацієнт звертається до ендокринолога з приводу ЦД, то лікар повинен бути націлений на активне виявлення АГ, ІХС, порушень ліпідного обміну тощо. Слід також відзначити, що повна форма МС трапляється не так часто, як окремі його складові. Таким чином, хоча МС або синдром ІР не можна поки що вважати окремою нозологічною формою, існують вагомні підстави для діагностики та лікування з урахуванням метаболічних взаємозв'язків між його окремими компонентами.

## Література

- Аметов А.С. Сердечно-сосудистое ремоделирование в условиях инсулинорезистентности, органопротективные возможности патогенетически обоснованной терапии / А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, Л.В. Смагина // Сердце. – 2004. – Т. 3, № 6. – С. 312-315.
- Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. – М.: МЕД-пресс-информ, 2002. – С. 132-134.
- Бессесен Д.Г. Избыточный вес и ожирение / Д.Г. Бессесен, Р.В. Кушнер. – М.: Бином, 2004. – С. 52-60.
- Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // Рус. мед. ж. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 56-61.
- Гиляревский С.Р. Эффективность применения блокаторов рецепторов ангиотензина II при метаболическом синдроме / С.Р. Гиляревский // Сердце. – 2005. – Т. 4, № 6. – С. 340-342.
- Гинзбург М.М. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение / М.М. Гинзбург, Н.Н. Крюков. – М.: Медпрактика, 2002. – С. 23-25.
- Глезер М.Г. Артериальная гипертензия и сахарный диабет / М.Г. Глезер // Consilium medicum. – 2004. – Т. 6, № 5. – С. 333-341.
- Дедов И.И. Ожирение / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: МИА, 2004. – С. 43-55.
- Дедов И.И. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции / И.И. Дедов, А.А. Александров // Медицина. Сахарный диабет. Репринт. – 2004. – С. 2-8.
- Забелина В.Д. Особенности состояния иммунной системы у больных с метаболическим синдромом / В.Д. Забелина, В.М. Земсков, А.М. Мкартумян // Терапевт. арх. – 2004. – № 5. – С. 66-72.
- Котовская Ю.В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии / Ю.В. Котовская // Сердце. – 2005. – Т. 4, № 5. – С. 236-241.
- Манухин И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович. – М.: Медпрактика, 2006. – С. 96-108.
- Мычка В.Б. Подходы к лечению артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом / В.Б. Мычка, Н.Е. Зюзина, Н.В. Флегонтова // Consilium-medicum. – 2008. – Т. 10, № 5. – С. 69-73.
- Панченко Е.П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет –коварный тандем / Е.П. Панченко // Сердце. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 9-12.

15. Старкова Н.Т. Влияние гипополипидемической терапии на состояние углеводного и липидного обмена и их гормональных регуляторов у больных сахарным диабетом 2-го типа / Н.Т. Старкова, В.В. Долгов, А.Л. Давыдов // Пробл. эндокринологии. – 2003. – № 1. – С. 24-26.
16. Чазова И.Е. Моксонидин улучшает гликемический контроль у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела в сравнении с метформинном: исследование ALMAZ / И.Е.Чазова, В.А. Алмазов, Е.В. Шляхто // Diabetes, Obesity and Metabolism-2006. – С. 456-465.
17. Шевченко О.П. Артериальная гипертензия и ожирение / О.П. Шевченко, Е.А. Праскурничий, А.О. Шевченко. – М.: Реофарм, 2006. – С. 33-37.
18. Шевченко О.П. Метаболический синдром / О.П. Шевченко, Е.А. Праскурничий, А.О. Шевченко. – М.: Реофарм, 2004. – 141 с.
19. Bakhshaliev A.B. Comparison of the effectiveness of moxonidine and prestarium in postmenopausal women with mild and moderate arterial hypertension / A.B. Bakhshaliev, G.M. Sabzalieva // Klin. Med. (Mosk). – 2006. – Vol. 84 (4). – P. 41-44.
20. Fisman E.Z. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach / E.Z. Fisman, A. Tenenbaum, A. Pines // Curr. Hypertens. Rep. – 2002. – Vol. 4. – P. 464-470.
21. Johnston and S. Yusuf // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 1771-1779.
22. Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity / C.J. Hukshorn, J.H. Lindeman, K.H. Toet [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 1773-1778.
23. Effects of obesity, body composition, and adiponectin on carotid intima-media thickness in healthy women / J. Lo, S.E. Dolan, L.C. Kanter [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 1677-1682.
24. The paraoxonase gene family and atherosclerosis / C.J. Ng, D.M. Shih, S.Y. Hama [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2005. – Vol. 38. – P. 153-163.
25. Poehlman E.T. Menopause, energy expenditure, and body composition / E.T. Poehlman // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2002. – Vol. 81 (7). – P. 603-611.
26. The human obesity gene map: the 2003 update / E. Snyder, B. Walts, L. Perusse [et al.] // Obes. Res. – 2004. – Vol. 12. – P. 369-439.

### АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: КАРДИОЛОГИЧЕСКАЯ ИЛИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА?

*В.К. Ташук, А.И. Федів, Е.А. Пересунько*

**Резюме.** Метаболический синдром на протяжении последних лет привлекает внимание эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики. Эксперты ВООЗ (2005) определяют метаболический синдром как новую пандемию XXI века, которая охватывает экономически развитые страны и может стать демографической катастрофой для стран, которые развиваются. Распространенность метаболического синдрома в два раза выше, чем сахарного диабета и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50 %. Это обусловлено, в первую очередь, широкой распространенностью данного симптомокомплекса в популяции – до 20 %.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, метаболический синдром, критерии, менопауза.

### ARTERIAL HYPERTENSION AND MENOPAUSAL METABOLIC SYNDROME: CARDIOLOGICAL OR GYNECOLOGICAL PROBLEM?

*V.K. Tashuk, O.I. Fediv, K.O. Peresunko*

**Abstract.** Metabolic syndrome during the last years draws the attention of endocrinologists, cardiologists, general practitioners. Experts of the World Health Organization (2005) define it as a new pandemic of the XXIst century, which involves developed countries and can cause a demographic catastrophe for the developing countries. The prevalence of the metabolic syndrome twice as high than diabetes mellitus and in the next 25 years an increase of the rate of its growth is expected by 50 %. First of all it is caused by a wide prevalence of this syndrome in the population-up to 20 %.

**Key words:** arterial hypertension, metabolic syndrome, criteria, menopause.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 169-173

Надійшла до редакції 22.12.2012 року

УДК 616.24-007.271

*Т.М. Христич, О.І. Федів, А.А. Ілюшина, Я.М. Телекі, О.Ю. Оліник***ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ:  
ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ПЕРЕБІГУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Проведено огляд літератури з особливостей фенотипування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Відображено динаміку вивчення даної проблеми. Наведено деякі особливості перебігу ХОЗЛ на тлі кардіоваскулярних змін, основні

патогенетичні механізми, роль біомаркерів у прогресуванні захворювання.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, фенотипи, кардіоваскулярні порушення.

В останні десятиліття відмічено зростання захворюваності органів дихання. ХОЗЛ при цьому посідає особливе місце і є значною медичною проблемою, оскільки найбільш розповсюджене і розвивається у віці після 40 років та досягає 11 % у чоловіків і 8,5 % у жінок. У світі зареєстровано 44 млн. хворих і щорічно діагностується біля 25 % нових випадків. Крім того, це захворювання характеризується високою смертністю і потребує значних витрат [12].

ХОЗЛ згідно із сучасними поглядами розглядається як захворювання дихальних шляхів і легень із системними проявами у вигляді зниження трофологічного статусу [33], дисфункції скелетних м'язів, кардіоваскулярних ускладнень [19], остеопорозу [3], анемії, які вважаються проявом хронічної системної запальної відповіді. Захворювання характеризується частково зворотним, а в подальшому – незворотним порушенням бронхіальної прохідності (причиною, перш за все, вважають аерополутанти різного генезу, насамперед куріння), переважанням уражень дистальних відділів дихальних шляхів і паренхіми легень, формуванням емфіземи. Слід зазначити, що захворювання невпинно прогресує, причиною чого вважають розвиток системних ефектів [22].

Серед патогенетичних механізмів розвитку ХОЗЛ виділяють дефіцит  $\alpha$ -1-антитрипсину, наявність  $\alpha$ -1-хемотрипсину, трансмембранний регуляторний білок, вітамін-Д-поєднуючий протеїн [13],  $\alpha$ <sub>2</sub>-макроглобулін, цитохром P4501A, антигени групи крові (пацієнти з групою крові II(A) мають гірші показники ОФВ<sub>1</sub> порівняно з групою I(0), систему HLA (зменшення частоти алеля HLA-Dw<sub>16</sub> у пацієнтів із низьким ОФВ<sub>1</sub> і збільшення частоти алеля HLAB<sub>7</sub>), імунодефіцитні стани.

Щодо діагностики ХОЗЛ, то основним критерієм є визначення функціонального показника ОФВ<sub>1</sub> та ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, який характеризує постбронходилатаційне співвідношення видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень менше 70 %, за яким вбачається ХОЗЛ, тяжкість його перебігу, прогресування, прогноз, а також ефективність терапії (автор). Все це створює проблему для удосконалення визначення ХОЗЛ і класифікації тяжкості його перебігу. Але поряд з цим ступінь обструкції на основі визна-

чення ОФВ<sub>1</sub> слабо корелює з вираженістю симптомів, якістю життя. Втім, хворі на ХОЗЛ розрізняються за клінічними проявами і швидкістю прогресування захворювання. Так, встановлено, що в багатьох осіб із помірним (за клінікою) перебігом швидко знижується функція зовнішнього дихання легень, у той же час при тяжкому перебігу ХОЗЛ активність захворювання стабільна, не прогресує [9].

Все частіше ми спостерігаємо, що емфізема і гіперінфляція [18], знижений трофологічний статус [2, 30], дисфункція периферичних м'язів [14], вираженість задишки [27] є незалежними предикторами прогнозу клінічного перебігу ХОЗЛ. Крім того, стать хворих і наявність супутніх захворювань також є важливими характеристиками захворювання, які не корелюють з ОФВ<sub>1</sub>. Так, вивчення питань про перебіг ХОЗЛ у жінок дозволило встановити наступні особливості: захворювання розвивається за коротший термін, ніж у чоловіків; стаж куріння у жінок також менший, захворювання проходить з більш вираженою задишкою; у жінок реєструється нижча фізична витривалість і кількість супутніх захворювань, але параметри якості життя гірші; тим не менш, живуть вони довше за чоловіків. Вказане дозволило виділити фенотип «жіноча стать» [6].

Підсумовуючи, дійшли висновку про гетерогенність ХОЗЛ (яка не відображується в діагнозі) та необхідність увести поняття «фенотипу хвороби» і встановити його для кожної стадії захворювання. При цьому в поняття «фенотипу» включено сукупність властивостей і ознак особи на відповідній стадії розвитку, які сформувалися внаслідок взаємодії генотипу з відповідним навколишнім середовищем (симптомів, загострень, якості життя, толерантності до фізичних навантажень) [25], оскільки тільки функціональні параметри не завжди в змозі адекватно відобразити соціальну, клінічну значимість або ефективність терапії, реабілітації, профілактики і прогнозу.

Можливо, за використання детального вивчення фенотипів сформується уявлення про ХОЗЛ як про захворювання, яке об'єднує багато синдромів. Так, у медичній практиці ми достатньо широко використовуємо два класичних фенотипи хворих на ХОЗЛ – емфізематозний, де основною ознакою є задишка, і бронхітичний, де про-

дуктивний кашель і рецидивні респіраторні інфекції домінують. Частіше вони реєструються при III і IV стадіях захворювання. Для емфізематозного типу характерна виражена гіперінфляція, зниження маси тіла, дихальна недостатність, а хронічне легеневе серце і летальність розвивається в пізні терміни. При бронхітичному типі гіперінфляція виражена слабко, на перший план виходить бронхообструкція, хронічне легеневе серце розвивається раніше, швидко декомпенсується, і смерть може настати в середньому віці [10].

Обговорюється і наявність інших фенотипів, таких, як ХОЗЛ із раннім початком, захворювання з частими загостреннями і «молоді хворі», ХОЗЛ і дефіцит  $\alpha_1$ -антитрипсину, ХОЗЛ і супутні захворювання (ХОЗЛ у поєднанні з бронхіальною астмою, ХОЗЛ у поєднанні з ІХС тощо). Так, важливим є факт виявлення в пацієнтів на ХОЗЛ I-II стадіях супутніх порушень у діяльності серцево-судинної системи в 50 % випадків, при III стадії ХОЗЛ цей показник збільшується до 70 % [5], а для жінок літнього віку, які страждають на ХОЗЛ, характерним є ранній розвиток легеневої гіпертензії, яка супроводжується дилатацією правого шлуночка, з меншою частотою компенсаторної гіпертрофії, ніж у чоловіків. Крім того, в осіб жіночої статі літнього віку поєднання ХОЗЛ із кардіоваскулярною патологією призводило до розвитку симптомів, які ускладнювали клініку, перебіг і якість життя в пацієнтів даної вікової категорії [1]. Поряд з цим ряд авторів вказують на можливість збільшення ризику формування серцево-судинних захворювань внаслідок ХОЗЛ і на існування прямого асоціативного зв'язку між ХОЗЛ і кардіоваскулярними ускладненнями після коронарної ревазуляризації, смертністю від інфаркту міокарда, а також частотою тромбоемболії легеневої артерії [17, 20, 28].

У свою чергу, сукупність даної патології впливає на клінічний перебіг ХОЗЛ, – у хворих смерть частіше настає не внаслідок респіраторного захворювання, а від кардіоваскулярних причин або захворювань, що підтверджено даними літератури [24].

Для глибшого вивчення особливостей перебігу захворювання, визначення клінічно значимих фенотипів у хворих на ХОЗЛ II-IV стадій та параметрів, які прогнозували б його перебіг упродовж трьох років у таких осіб, а також отримання розширених даних про біомаркери, які б корелювали з клінічно значущими фенотипами і були маркерами прогресування захворювання, для повного та диференційованого підходу до питань лікування проведено масштабне дослідження ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Endpoints) і два великих когортних дослідження в США – COPDgene і SPIRO-MICS. Було відібрано 2161 пацієнт на ХОЗЛ (954 – з II стадією захворювання, 913 – із III стадією, 296 – із IV стадією), 337 осіб, які курять, і 245, які не курять. Пацієнти всіх груп були зіставними за основними показни-

ками, але хворі на ХОЗЛ, у середньому, старші на 10 років і в них частіше приєднувалася кардіоваскулярна патологія, остеопороз, дисфункція скелетної мускулатури тощо, що також впливала на перебіг основного захворювання і визначало його гетерогенність.

Деякі автори вважають дисфункцію скелетної мускулатури прямим наслідком запальних процесів у хворих на ХОЗЛ, інші припускають, що міопатія – це незалежний процес, який робить свій внесок у системне запалення і прогресування основного захворювання [7, 29].

Нерідко із прогресуванням ХОЗЛ спостерігається втрата маси тіла, особливо серед осіб з так званим емфізематозним типом ХОЗЛ. Свого часу навіть уведено такий термін, як «легенева кахексія». Про втрату маси тіла говорять у випадках, коли ІМТ, що характеризує відношення маси тіла до поверхні тіла, становить менше 20 кг/м<sup>2</sup>, що зумовлює індивідуальність перебігу, але не завжди відображується в історіях хвороби в чинник, який вказував би на прогноз перебігу.

У 10-15 % осіб з легкими й стадіями середньої тяжкості ХОЗЛ і в 50 % осіб – з крайньої тяжкості ХОЗЛ за наявності хронічної гіпоксемії спостерігається зниження маси тіла. Причини зниження маси тіла хворих та дисфункція скелетної мускулатури вивчені недостатньо. Вважається, що значення має порушення метаболізму, в якому інсулінорезистентність відіграє неабияку роль [8]. Причиною порушення метаболізму, крім інсулінорезистентності, може бути ще й активізація споживання кисню скелетними м'язами, системне запалення, гіпоксія (яка сприяє зниженню синтезу м'язового протеїну і зменшенню м'язової маси), ацидоз (який в умовах гіперкапнії призводить до м'язового протеолізу), деякі лікарські препарати, які часто приймають хворі на ХОЗЛ ( $\beta_2$ -агоністи, тривалий прийом системних глюкокортикостероїдів) [31].

Не варто забувати і про зміни, що відбуваються при ХОЗЛ у дихальних м'язах. При дисфункції дихальної мускулатури знижується сила і швидкість її скорочень внаслідок значного підвищення обсягу виконуваної роботи, недостатнього енергозабезпечення, а також початкового нефізіологічного стану м'язів. Крім того, при ХОЗЛ дисфункція дихальної мускулатури може бути зумовлена місцевою активацією протеаз і оксидативним стресом респіраторних м'язів; природним старінням і системними чинниками; зміною геометрії грудної стінки й положення діафрагми внаслідок легеневої гіперінфляції; патологічним скороченням сарколеми м'язових волокон діафрагми. Саме недостатність м'язової діяльності діафрагми разом із змінами структури бронхолегеневого апарату погіршує показники зовнішнього дихання, про що засвідчують результати, отримані С.І. Овчаренко (2011). Аналіз результатів показав тісну залежність між вираженістю задишки (у балах за шкалою MRC) і ступенем обструкції (за показниками постбронходилатаційного

показника ОФВ<sub>1</sub>), при цьому в більшості пацієнтів значення показників збільшувалися від II до IV стадії. Однак була виявлена група осіб із II стадією з вираженою задишкою і, навпаки, при III-IV стадії у ряду осіб задишка оцінювалася в I бал [6].

Слід зазначити, що зміна психосоціального статусу хворого на ХОЗЛ і малорухливий спосіб життя зумовлюють детренованість, яка сама по собі сприяє зниженню сили й витривалості скелетних м'язів. За визначенням, міопатія – це патологія м'язової тканини, не пов'язана із порушенням іннервації та нервово-м'язового проведення, яка характеризується метаболічними, морфологічними і структурними порушеннями, що призводять до дисфункції м'язів. Детренованість м'язів має свою морфологічну картину. У патофізіологічному контексті під детренованістю м'язів розуміють зниження м'язової сили і зменшення їхньої витривалості. За даними дослідження ECLIPSE, при визначенні витривалості фізичного навантаження (за 6-хвилинного крокового тесту) спостерігалася наступна ситуація: переносимість фізичного навантаження і ступінь обструкції були значимо пов'язані, але траплялися хворі на ХОЗЛ II стадії, які не були в змозі пройти 200 м за 6 хвилин, а при IV стадії деякі з них проходили за той же час 460м. Патогенетичним механізмом розвитку такої гетерогенності в досліджуваній категорії пацієнтів може бути системний запальний ефект, що реалізується через надлишкову продукцію таких прозапальних цитокінів, як фактор некрозу пухлини альфа (ФНП –  $\alpha$ ) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6), які володіють цілою низкою системних ефектів (вплив на м'язову масу, стан кісткової тканини, посилюючи кісткову резорбцію і стимулюючи продукцію остеобластів) [11]. Усе це в кінцевому підсумку веде у хворих на ХОЗЛ до розвитку не тільки міопатії, але й остеопенії тощо.

Отже, ці дані також підтверджують гетерогенність хворих на кожній стадії захворювання, яка оцінюється за критеріями GOLD [16].

У хворих на ХОЗЛ фізична витривалість знижена вже, починаючи з ранніх стадій. Відповідно до класифікації ХОЗЛ (GOLD (2008 г.)), до ранніх стадій відносять легку і середньої тяжкості стадії, тобто, тих хворих, які мають відношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ меншим за 70 %, але при цьому ОФВ<sub>1</sub> більшим за 50 %. За цим показником хворі на ХОЗЛ I стадії нічим не відрізняються від здорових, а починаючи з II стадії ОФВ<sub>1</sub> у них знижується на 15 %. Еталонним показником витривалості фізичного навантаження є пікове вживання кисню (VO<sub>2</sub>) за виконання ергометричної проби хворими з різними стадіями порівняно зі здоровими особами [22].

Важливим є висновок авторів дослідження ECLIPSE відносно того, що в більшості випадків тяжкість захворювання (вираженість задишки, клінічної симптоматики, переносимість фізичного навантаження і частота загострень) посилюються з наростанням стадії. Відтак, у рамках од-

ної стадії захворювання спостерігається суттєва варіабельність перерахованих вище проявів, і слабка кореляція показника ОФВ<sub>1</sub> з даними параметрами, що підтверджує гетерогенність ХОЗЛ, яка може впливати на ефективність терапії за прийнятими стандартами і потребує її індивідуалізації.

Загострення ХОЗЛ значно ускладнюють стан здоров'я і прогресування захворювання, тому їхнє запобігання є важливою метою вторинної профілактики та лікування такої категорії осіб [15]. У дослідженні J.O'Reilly і співавт. показано, що у хворих на ХОЗЛ на ранніх стадіях часто розвиваються загострення, причому в деяких до 10 разів на рік, тобто цей факт засвідчує, що частота загострень не у всіх осіб визначає тяжкість перебігу і несприятливий прогноз. Однак, за даними Soler-Cetuluna et al. (2005), кожне загострення ХОЗЛ є клінічно значимим, негативно впливає на прогресування зниження легеневих функцій, фізичну активність, якість життя, прогноз [2, 21, 26]. За думкою Мостового Ю.М., кожне загострення – це клінічно значиме явище, яке негативно впливає на прогноз і виживання хворих на ХОЗЛ (якщо було 3-4 загострення на рік, то виживало 20 %, а якщо загострень було 1-2 рази – 60-70 % пацієнтів упродовж п'яти років) [4].

У дослідженні ECLIPSE використовувалася когорта пацієнтів для тестування гіпотези про виділення фенотипу, який назвали таким, «що проходить з частими загостреннями» [23]. Частинами вважалися загострення два рази на рік і більше, а тяжкість оцінювалася за фактом госпіталізації впродовж року. Показано чіткий зв'язок тяжкості захворювання з частотою і тяжкістю загострень ХОЗЛ. При цьому предиктором фенотипу ХОЗЛ із частими загостреннями є виявлення таких загострень в анамнезі. Він не залежить від стадії. Так, 22 % хворих на ХОЗЛ II стадії вже мають анамнез частих загострень [32].

Проблема ролі інфекційних загострень у прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень активно обговорюється, і в цьому плані інтерес викликає запропонована P.R. Burch [et al.] (2010) гіпотеза про можливість виділення чотирьох фенотипів, які враховують вік, тяжкість перебігу не тільки ХОЗЛ, але і супутніх захворювань, що (на нашу думку) важливо для лікування, реабілітації, прогнозу і вирішення питань працездатності [4]. До I фенотипу автор відніс пацієнтів середнього віку з тяжким прогресуючим перебігом III – IV стадії, до II фенотипу ХОЗЛ – осіб літнього віку з нетяжкими супутніми кардіоваскулярними захворюваннями, III фенотип представлений особами середнього віку II – III стадії із супутніми захворюваннями за наявності помірно виражених клінічних симптомів або синдромів, IV фенотип – це хворі на ХОЗЛ II – III стадії літнього віку з тяжким перебігом захворювань серця й ознаками серцевої недостатності. У таких випадках інфекційні загострення у хворих на різні типи ХОЗЛ мають не одну і ту ж частоту



(наприклад, чотири загострення за рік мають пацієнти I фенотипу, рідше вони виникають у представників II фенотипу. Щодо пацієнтів III-IV фенотипів, то загострення в них реєструвалися 1-2 рази за рік). Отримані дані дозволили автору дійти висновку, що пацієнтам з I фенотипом необхідно пропонувати протирецидивні заходи більш наполегливо (у бесідах постійно вказувати про важливість не порушувати режиму, більше, ніж іншим показана протигрипозна вакцинація, використання вакцин на базі лізатів бактерій).

Таким чином, ХОЗЛ є захворюванням, яке характеризується прогресуючим запальним процесом різної інтенсивності, який уражує всі структури бронхолегеневої системи (бронхи, бронхіоли, альвеоли, легеневі судини) і призводить не тільки до розвитку бронхіальної обструкції, емфіземи легень, але і до позалегенових синдромів і кардіоваскулярних порушень, що вказує на гетерогенність захворювання, впливає на тяжкість перебігу, прогноз, проведення терапевтичних і профілактичних заходів. Для поглиблення знань патогенезу гетерогенності ХОЗЛ, про що засвідчують ряд великих досліджень [6, 25] у рамках доказової медицини, у тому числі ECLIPSE, фенотипування ХОЗЛ відображає особливості перебігу, діагностики, лікування і прогнозу захворювання більш диференційовано і індивідуалізовано, тому неодмінно повинні враховуватися в клінічній практиці. Втім, фенотипічна гетерогенність захворювання ще потребує детального вивчення, розуміння й упорядкування.

#### Література

1. Авраменко Л.П. Клинико-функциональные характеристики хронической обструктивной болезни легких у женщин пожилого возраста / Л.П. Авраменко, Т.В. Болотнова / «Пожилой больной. Качество жизни». Клини. геронтология: XIII Международная научно-практическая конференция: Тезисы докл. – 2008. – № 9 (14). – С. 19.
2. Бабинець Л.С. Роль про- та антиоксидантного статусу і тютюнопаління у формуванні трофологічних розладів при хронічному панкреатиті у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень / Л.С. Бабинець, О.С. Квасніцька // Нов. мед. и фармацевции. – 2011. – № 382. – С. 73-75.
3. Крахмалова О.О. Системне запалення як фактор розвитку позалегенових ускладнень ХОЗЛ / О.О. Крахмалова, Л.С. Воейкова, І.В. Талалай // Укр. терапевт. ж. – 2011. – № 2. – С. 79-83.
4. Мостовой Ю.М. Выбор антибактериального препарата при обострении ХОЗЛ в амбулаторных условиях на основании фармакоэкономического анализа / Ю.М. Мостовой, А.В. Демчук // Укр. пульмонолог. ж. – 2011. – № 2. – С. 18-20.
5. Содержание свободной металлопротеиназы MMP9 и комплекса MMP9/TIMP1 в сыворотке крови при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца / В.А. Невзорова, Т.В. Тилик, Е.А. Гилицанов [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 2. – С. 75-80.
6. Овчаренко С.И. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких и исследование ECLIPSE: первые результаты / С.И. Овчаренко // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 113-117.
7. Перцева Т.А. Мышечная дисфункция при ХОБЛ: переоценка проблемы, новые возможности терапии / Укр. пульмонолог. ж. – 2008. – № 3/1. – С. 17-19.
8. Телекі Я.М. Рівень глюкози, інсуліну, С-пептиду у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з хронічним панкреатитом / Я.М. Телекі // Практ. мед. – 2008. – № 3 (Т. XIV). – С. 165-169.
9. Тодоріко Л.Д. Диференційоване застосування бронхолітиків у лікуванні хронічних обструктивних захворювань легень у осіб старших вікових груп / Л.Д. Тодоріко // Клини. иммунол. Аллергол. Инфектол. – 2011. – № 3. – С. 83-86.
10. Тодоріко Л.Д. Особливості прогресування системного запалення при хронічних обструктивних захворюваннях легень пацієнтів похилого та старечого віку / Л.Д. Тодоріко // Клини. иммунол. Аллергол. Инфектол. – 2010. – № 3. – С. 58-62.
11. Тодоріко Л.Д. Патогенетична характеристика прогресування системного запалення при хронічних обструктивних захворюваннях легень у літньому та старечому віці / Л.Д. Тодоріко // Укр. терапевт. ж. – 2010. – № 2. – С. 107-112.
12. Фещенко Ю.І. Актуальні питання хронічного обструктивного захворювання легких / Ю.І. Фещенко // Укр. пульмонолог. ж. – 2010. – № 1. – С. 5-8.
13. Фещенко Ю.І. Хронічне обструктивне захворювання легень і туберкульоз: патогенетичний зв'язок і проблеми лікування поєданого захворювання / Ю.І. Фещенко, С.О. Черенько // Здоров'я України. Пульмонолог., алергол., оториноларингол. (тематичний номер). – 2011. – № 4 (16). – С. 30-31.
14. Христин Т.Н. Хроническое легочное сердце: современные концепции / Т.Н. Христин // Черновцы. Книги XXI, 2009. – 368 с.
15. Яшина Л.А. Обоснование целесообразности и анализ эффективности комбинированной терапии хронического обструктивного заболевания легких / Л.А. Яшина // Астма та алергія. – 2011. – № 2. – С. 37-41.
16. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort / A. Agusti, P. Calverely, Celli [et al.] // Respire. Res. – 2010. – Vol. 11. – P. 122.
17. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 5,839 consecutive patients with acute myocardial infection SPRINT Study Group / S. Behar, A. Panosh, H. Reicher-Reiss

- [et al.] // *Am. J. Med.* – 1992. – Vol. 93 (6). – P. 637-641.
18. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / C. Casanova, C. Cote, J. de Torres [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 171. – P. 591-597.
  19. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes / S. Curkendall, S. Lanes, C. de Luise [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 21 (11). – P. 802-813.
  20. Predictors of cardiac and noncardiac mortality among 14,697 patients with coronary heart disease / R. Danker, U. Goldbourt, V. Boyko, H. Reicher-Reiss // *Amer. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91 (2). – P. 121-127.
  21. Exacerbation and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease / G.C. Donaldson, T.M. Wilkinson, J.R. Hurst [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 171. – P. 446-452.
  22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2009. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
  23. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1128-1138.
  24. Potential misclassification of causes of death from COPD / H. Jensen, N. Godtfredsen, P. Lange [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28 (4). – P. 781-785.
  25. Jones P. Outcomes and markers of chronic obstructive pulmonary disease / P. Jones, A. Agusti // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 822-832.
  26. Kanner R.E. Lower respiratory illnesses promote FEV<sub>1</sub> decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease / R.E. Kanner, N.R. Anthonisen, J.E. Connet // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 358-364.
  27. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD / K. Nishimura, T. Izumi, M. Tsukino [et al.] // *Chest.* – 2002. – Vol. 121. – P. 1434-1440.
  28. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary / K. Rabe, S. Hurd, A. Anzueto [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176 (6). – P. 532-555.
  29. Effects of exercise training on quadriceps muscle gene expression in chronic obstructive pulmonary disease / S. Radom, N. Kaminski, S. Hayek [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1976-9184.
  30. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease / A. Schols, J. Slangen, L. Volovics [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 1791-1796.
  31. Solomon A.M. Modifying muscle mass – the endocrine perspective / A.M. Solomon, P.M. Bouloux // *J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 191. – P. 349-360.
  32. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE) / J. Vestbo, W. Anderson [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31, № 4. – P. 869-873.
  33. Wagner P.D. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD / P.D. Wagner // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 492-501.

### ХРОНИЧЕСКИЕ ОБСТРУКТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ: ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ТЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Т.М. Христич, А.И. Федів, А.А. Ілюшина, Я.М. Телеки, О.Ю. Оліник*

**Резюме.** Проведен обзор литературы по особенностям фенотипирования ХОБЛ. Отражена динамика изучения данной проблемы. Приведены особенности течения ХОРЛ на фоне кардиоваскулярных изменений, основные патогенетические механизмы, роль биомаркеров в прогрессировании заболевания.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, фенотипы, кардиоваскулярные нарушения.

### CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: HETEROGENEITY OF THE COURSE (LITERATURE REVIEW)

*T.M. Khrystych, A.I. Fediv, A.A. Iliushyna, Ya.M. Teleki, O.Yu. Oliinyk*

**Abstract.** A literature review of the features of COPD phenotyping has been carried out. The dynamics of the study of the problem has been reflected. Some features of the COPD course against a background of cardiovascular changes, the basic pathogenetic mechanisms, the role of biomarkers in disease progression have been underlined.

**Key words:** chronic obstructive lung disease, phenotypes, cardiovascular disorders.

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

*Buk. Med. Herald.* – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 174-178

Надійшла до редакції 05.03.2012 року

# Соціологічні дослідження

УДК 614.23

*А.Г. Маркарян, М.А. Мардяян, М.З. Нариманян*

## СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И УРОВЕНЬ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ВРАЧЕЙ

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци

**Резюме.** В работе приводятся результаты исследований по качеству жизни 124 врачей Армении (21 мужчины и 77 женщин), работающих в трёх медицинских учреждениях страны: Марзовский медицинский центр, Научно-исследовательский институт кардиологии и Университетская поликлиника столицы. Для достижения поставленной цели был использован опросник общего типа – (SF-36 v.1TM). Результаты исследования

показали, что качество жизни врачей Армении низкое по сравнению с нормативными данными. Полученные данные могут найти применение в стратегических важных разработках по сохранению и укреплению здоровья врачей.

**Ключевые слова:** состояние здоровья, качество жизни, врачи.

**Введение.** В настоящее время исследование качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем, является одним из перспективных направлений развития практической медицины [1-2, 4, 5-12]. Эксперты Межнародного центра по исследованию КЖ рассматривают его как интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования пациента, основанную на субъективном восприятии [13]. В сфере здравоохранения оценка КЖ, связанного со здоровьем, имеет широкое прикладное значение, которое применяется как в популяционных, так и в клинических исследованиях [2, 4].

В медицинской литературе достаточно много публикаций и разработок, посвященных изучению КЖ как у больных с различными заболеваниями, так и у здоровых лиц разных социальных групп населения [2, 7, 8, 10]. Рост интереса к этой проблеме определяется формированием целостного подхода рассмотрения организма человека на основе биопсихосоциальной модели патологии. Однако работ, посвященных изучению КЖ врачей, посвятивших свою профессиональную жизнь вопросам профилактики и лечения заболеваний среди населения, недостаточно [1, 3, 6]. Изучение проблемы состояния здоровья и качества жизни врачей имеет большую значимость для здравоохранения, поскольку собственное физическое, душевное и социальное благополучие врача может отражаться на качестве и безопасности медицинской помощи.

**Цель исследования.** Оценить состояние здоровья и количественную оценку показателей КЖ врачей амбулаторно-поликлинического звена и стационаров лечебно-профилактических учреждений Армении.

**Материал и методы.** Осенью 2011 года было проведено исследование КЖ, связанное со здоровьем, у 124 врачей (21 мужчина и 77 женщин), работающих в трёх медицинских учреждениях страны: Марзовский медицинский центр, Научно-исследовательский институт кардиоло-

гии и Университетская поликлиника столицы. Сбор данных осуществляли методом анкетирования прямым опросом. Для оценки КЖ и уровня здоровья врачей нами был использован предложенный бостонским институтом здоровья адаптированный опросник общего типа – Short Form Medical Outcomes Study (SF-36 v.1TM), позволяющий изучить состояние здоровья в целом без учета специфики заболевания и лечения [7, 12]. Опросник содержит 36 вопросов, оценивающих КЖ в течение последних четырёх недель, на основании рассмотрения организма человека с позиции биопсихосоциальной модели. Вопросы сгруппированы в восемь шкал, каждый из которых содержит от двух до 10 пунктов, позволяющий количественно измерить физический и психический компонент здоровья. Физический компонент здоровья (Physical Component Summary – PCS), определяющий подвижность и физическую активность, характеризуется четырьмя показателями: физическая активность (Physical Functioning – PF), ролевое физическое функционирование (Role-Physical Functioning – RP), интенсивность боли (Bodily Pain – BP) и общее состояние здоровья (General Health – GH). Психический компонент здоровья (Mental Component Summary – MCS), определяющий эмоциональное благополучие и социальную активность, характеризуется остальными четырьмя показателями: жизненная активность (Vitality – VT), социальное функционирование (Social Functioning – SF), ролевое эмоциональное функционирование (Role-Emotional – RE) и психическое здоровье (Mental Health – MH). Результаты представляются в виде оценок в баллах по восьми шкалам от 0 до 100 баллов, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Подсчет результатов проводился в соответствии с инструкцией по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36 [9, 11].

Данная научная работа является фрагментом проекта по комплексному изучению состояния

здоровья врачей РА, проводимый в рамках тематического финансирования научной и научно-технической деятельности государственного комитета по науке министерства образования и науки РА (шифр научной темы: 11-3d512). Работа одобрена этическим комитетом Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с применением программных средств «Microsoft Excel XP»,

«Biostat» и «SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16.0 for Windows».

**Результаты исследования и их обсуждение.** Всего на этапе обработки собранного материала из 124 анкет были включены 84 анкеты, остальные 40 анкет были исключены из исследования из-за пропущенных ответов на вопросы опросника SF-36 v.1TM (доля участия составила – 67,7 %). В данной выборке соотношение мужчин и женщин составило 1:3,2 (таблица 1). Средний

Таблица 1

## Характеристика выборки изучаемых врачей в зависимости от места работы

Показатель		Группы врачей				Все врачи (n=84)
		I. Врачи Марзовского МЦ (n=43)	II. Врачи Института кардиологии (n=22)	III. Врачи поликлиники (n=19)	Показатель достоверности	
Половой состав	Мужчины	14 (32,5 %)	6 (27,3 %)	0	$\chi^2=7,89$ $P<0,05$	20 (23,8 %)
	Женщины	29 (67,4 %)	16 (72,7 %)	19 (100 %)		64 (76,2 %)
Возраст, годы (M±m)		49,4±16,6	50,9±14,9	41,9±9,6	F=2,2 P>0,05	48,1±15,1
Возрастные группы	<29	7 (16,3 %)	1 (4,5 %)	3 (15,8 %)	$\chi^2=32,94$ P<0,001	11 (13,1 %)
	30-34	3 (7,0 %)	5 (22,7 %)	1 (5,3 %)		9 (10,7 %)
	35-39	4 (9,3 %)	0	4 (21,1 %)		8 (9,5 %)
	40-44	7 (16,3 %)	3 (13,6 %)	3 (15,8 %)		13 (15,5 %)
	45-49	1 (2,3 %)	1 (4,5 %)	2 (10,5 %)		4 (4,8 %)
	50-54	3 (7,0 %)	2 (9,1 %)	4 (21,1 %)		9 (10,7 %)
	55-59	4 (9,3 %)	2 (9,1 %)	2 (10,5 %)		8 (9,5 %)
	60-64	6 (14,0 %)	2 (9,1 %)	0		8 (9,5 %)
	65-69	0	4 (18,2 %)	0		4 (4,8 %)
>70	8 (18,6 %)	2 (9,1 %)	0	10 (11,9 %)		
Семейное положение:	Состоят в браке	38 (88,4 %)	17 (77,3 %)	16 (84,2 %)	$\chi^2=5,86$ P>0,05	71 (84,5%)
	Разведенные	1 (2,3 %)	-	-		1 (1,2%)
	Овдовевшие	3 (7,0 %)	1 (4,5 %)	1 (5,3 %)		5 (6,0%)
	Не состоят в браке	1 (2,3 %)	4 (18,2 %)	2 (10,5 %)		7 (8,3 %)
Инвалидность		7 (16,3 %)	-	-	$\chi^2=7,3$ P<0,05	7 (8,3 %)
Наличие заболеваний		24 (55,8 %)	11 (50 %)	8 (42,1 %)	$\chi^2=1,01$ P>0,05	43 (51,1 %)
Число заболеваний	1	8 (18,6 %)	5 (22,7 %)	5 (26,3 %)	$\chi^2=4,84$ P>0,05	18 (21,4 %)
	2	8 (18,6 %)	2 (9,1 %)	2 (10,5 %)		12 (14,3 %)
	3	6 (14,2 %)	2 (9,1 %)	1 (5,3 %)		9 (10,7 %)
	4	2 (4,7 %)	2 (9,1 %)	0		4 (4,8 %)

Таблиця 2

Показатели качества жизни SF-36, связанного со здоровьем, врачей Армении ( $M \pm m$ )

Показатель	Все врачи (n=84)	Группы врачей			Показатель достоверности
		I. Врачи Марзовского МЦ (n=43)	II. Врачи Института кардиологии (n=22)	III. Врачи поликлиники (n=19)	
PF	80,23±20,09	72,44±22,71 <sup>***</sup>	88,18±14,1	88,68±11,28	F=7,71; P<0,001
RP	77,68±25,52	72,09±29,98	82,95±26,03	84,21±26,63	F=1,73; P>0,05
BP	82,82±22,84	81,30±24,79	87,54±19,41	80,79±22,24	F=0,63; P>0,05
GH	63,43±16,94	57,91±16,48 <sup>*</sup>	70,45±16,29	67,79±15,08	F=5,29; P<0,05
VT	70,54±14,01	68,49±14,58	74,77±9,82	70,26±16,28	F=1,48; P>0,05
SF	78,87±19,97	74,13±20,30	82,95±16,16	84,87±21,48	F=2,63; P>0,05
RE	76,59±33,44	72,09±34,06	84,85±30,39	77,19±35,23	F=1,06; P>0,05
MH	72,05±15,33	70,69±16,22	75,27±11,75	71,37±17,04	F=0,67; P>0,05
PCS	76,04±17,14	70,94±18,95 <sup>*</sup>	82,28±13,19	80,37±13,59	F=4,28; P<0,05
MCS	74,51±16,31	71,35±16,84	79,46±12,37	75,92±18,18	F=1,93; P>0,05
Total	75,27±15,24	71,14±16,72 <sup>*</sup>	80,87±11,34	78,14±13,46	F=3,61; P<0,05

Примечание. 1. PF – физическая активность, RP – ролевое физическое функционирование, BP – интенсивность боли, GH – общее состояние здоровья, VT – жизненная активность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое эмоциональное функционирование, MH – психическое здоровье, PCS – физический компонент здоровья, MCS – психический компонент здоровья. 2. \* – значение показателя достоверно отличается от второй группы; \*\* – значение показателя достоверно отличается от третьей группы

возраст респондентов составил 48,1±15,1 лет, а общий профессиональный стаж работы – 23,1±15,2 лет. По семейному статусу большинство опрошенных врачей (84,5 %) в момент исследования состояли в браке. Анализ данных показал, что по профессиональному составу больше половины врачей (53,6 %) составили врачи-специалисты (кардиологи, эндокринологи, гинекологи, невропатологи, хирурги, офтальмологи и др.). Врачей общетерапевтического профиля (терапевты, педиатры, семейные врачи) было 28,6 % (24 врача), а врачей лабораторно-диагностического профиля (врачи функциональной диагностики, рентгенологи, врачи лабораторной диагностики) было 17,9 % (15 врачей).

Среди опрошенных врачей 8,3 % имели группу инвалидности (6,0 % – II группу, а 2,4 % – III группу). Обработка данных показала, что 51,1 % врачей имели диагностированные хронические заболевания и проблемы, связанные со здоровьем, которые беспокоили в течение последних 12 месяцев. Больше половины больных врачей (58,1 %) имели одновременно две и более патологии.

Для оценки влияния места работы на показатели КЖ выборочная популяция была разбита на группы (табл. 1): I группу составили врачи Марзовского медицинского центра (МЦ) (n=43), II группу – врачи Научно-исследовательского института кардиологии г. Еревана (n=22), а в III группу вошли врачи университетской поликлиники г. Еревана (n=19). Изучаемые группы врачей отличались

по половому и возрастному составу (P<0,05), однако были сопоставимы по семейному положению и заболеваемости (P>0,05). Между группами врачей по числу заболеваний статистически достоверной разницы не было выявлено.

Результаты исследования показали, что общий показатель КЖ врачей составил в среднем 75,27±15,24 балла, который сформировался равномерным снижением суммарных показателей физического (PCS – 76,04±17,14 балла) и психического компонентов (MCS – 74,51±16,31 балла) КЖ. Самые низкие значения были получены по шкале субъективной оценки общего состояния своего здоровья (GH – 63,43±16,94 баллов). Эта шкала является биполярной и тесно коррелирует с обоими компонентами здоровья – физический и психический [12]. Ряд исследователей выявили [5, 7], что у женщин показатели КЖ существенно ниже, чем у мужчин, снижаясь с возрастом у лиц обоего пола.

В нашем исследовании зависимость показателей КЖ от пола, как в общей выборке, так и по группам не была выявлена. Средние значения и стандартные отклонения показателей восьми шкал и двух суммарных измерений в зависимости от места работы представлены в таблице 2.

Полученные данные свидетельствуют о существенных различиях в субъективной оценке КЖ врачей Марзовского МЦ по сравнению с врачами, работающими в столице страны (общий показатель КЖ I группы врачей – 71,14±16,72 балла).

Таблица 3

## Данные корреляционного анализа Спирмена между шкалами КЖ и возрастом и количеством заболеваний

Показатель	Возраст, годы							
	Все врачи (n=84)		I. Врачи Марзовского МЦ (n=43)		II. Врачи Института кардиологии (n=22)		III. Врачи поликлиники (n=19)	
	r	P	r	P	r	P	r	P
PF	-0,414	0,001	-0,487	0,001	-0,542	0,009	-0,264	0,274
RP	-0,177	0,108	-0,307	0,045	-0,008	0,973	0,160	0,512
BP	-0,031	0,778	-0,090	0,565	0,118	0,600	-0,072	0,770
GH	-0,241	0,027	-0,279	0,070	-0,412	0,057	-0,014	0,956
VT	0,049	0,655	0,065	0,680	-0,074	0,743	0,199	0,415
SF	-0,003	0,981	-0,07	0,654	0,179	0,426	0,221	0,364
RE	-0,049	0,658	-0,236	0,128	0,182	0,418	0,230	0,344
MH	0,091	0,409	-0,019	0,901	0,013	0,954	0,496	0,030
Total	-0,104	0,348	-0,254	0,101	0,011	0,960	0,246	0,309
Показатель	Количество заболеваний							
	r		P		r		P	
	r	P	r	P	r	P	r	P
PF	-0,422	0,001	-0,462	0,002	-0,448	0,036	-0,2	0,411
RP	-0,266	0,015	-0,488	0,001	0,087	0,699	-0,025	0,920
BP	-0,188	0,087	-0,284	0,065	-0,022	0,922	-0,189	0,438
GH	-0,451	0,001	-0,498	0,001	-0,241	0,280	-0,584	0,009
VT	-0,071	0,522	-0,349	0,022	0,400	0,065	0,205	0,400
SF	-0,25	0,022	-0,410	0,006	-0,013	0,954	0,028	0,910
RE	-0,139	0,206	-0,335	0,028	0,146	0,517	0,091	0,711
MH	-0,065	0,557	-0,323	0,035	0,207	0,355	0,295	0,220
Total	-0,302	0,005	-0,540	0,001	0,075	0,741	-0,029	0,907

лов, против 80,87±11,34 баллов II группы врачей; P<0,05). У врачей Марзовского МЦ все показатели КЖ, кроме «интенсивности боли» (BP), были более низкие по сравнению с врачами двух других групп, однако статистически значимые различия были выявлены по двум шкалам – «физическая активность» (PF) и «общее состояние здоровья» (GH). Показатель по шкале «физическая активность» (PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.), в группе врачей Марзовского МЦ оказался достоверно низким по сравнению как с врачами специализированного учреждения, так и относительно врачей поликлиники столицы. В то время как показатель по шкале «общее состояние здоровья» (GH), отражающий субъективную оценку общего состояния своего здоровья, у врачей Марзовского МЦ оказался низким по сравнению с врачами Института кар-

диологии. При сравнении значений шкал опросника в зависимости от профессионального состава врачей было выявлено, что низкие значения «физической активности» (PF) и «общего состояния» (GH) среди врачей Марзовского МЦ было обусловлено низкими значениями этих показателей в основном у врачей общетерапевтического профиля по сравнению с показателями врачей общетерапевтического профиля г. Еревана. Так, показатель «физической активности» (PF) у врачей общетерапевтического профиля Марзовского МЦ (n=11) составил 66,36±15,98 баллов против 91,15±10,03 баллов у врачей общетерапевтического профиля столицы (n=13), а показатель «общего состояния здоровья» (GH) соответственно – 55,91±13,89 баллов и 68,31±14,31 баллов (P<0,05).

Профессиональный труд врача сопряжен с постоянным нервно-эмоциональным напряжением, обусловленное основными характеристиками профессиональной деятельности, как постоянный

контакт с пациентами, повышенная ответственность и высокая медико-социальная значимость работы. Необходимость восприятия и переработки информации, активации процессов внимания и памяти, формирования защитных механизмов от отрицательных эмоций предъявляют повышенные требования на психическую деятельность человека.

Опросник КЖ SF-36 содержит шкалы, измеряющие психический компонент здоровья (VT, SF, RE, MH). Шкала «жизнеспособности» (VT) оценивает субъективное восприятие энергичности, «социальное функционирование» (SF) отражает степень ограничения социальной активности, а «ролевое эмоциональное функционирование» (RE) оценивает влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность. Значение шкалы «психическое здоровье» (MH) характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, указывает на душевное равновесие [12].

Обработка полученных данных показала, что самым низким показателем психического составляющего здоровья в трех группах врачей оказался показатель шкалы «жизнеспособности» (VT), что указывает на преобладание усталости над энергичностью (в I группе – 68,49±14,58 баллов, во II группе – 74,77±9,82 баллов, а в III группе – 70,26±16,28 баллов). Низкие показатели также были выявлены по шкале «психическое здоровье» (MH), которое указывает на наличие депрессии, тревоги и снижения эмоционального контроля у врачей. Более выраженное снижение значений по шкале «психическое здоровье» (MH) выявлено у врачей-специалистов первичного звена здравоохранения по сравнению с врачами вторичного звена здравоохранения, соответственно: 54,67±12,31 (n=6) и 72,89±11,02 баллов (n=18; P<0,05). Самым высоким показателем психического компонента здоровья оказался показатель шкалы «социального функционирования» (SF), что свидетельствует о способности к общению с другими людьми (в I группе – 74,13±20,30 баллов, во II группе – 82,95±16,16 баллов, а в III группе – 84,87±21,48 баллов). Сравнительный анализ значений по четырем шкалам психического компонента здоровья между группами врачей не выявил статистически достоверных различий (P>0,05).

Выявленные статистически значимые различия шкал КЖ SF-36 между группами врачей в зависимости от места работы позволили нам предположить влияние ряд факторов, определяющих низкое КЖ у врачей Марзовского МЦ. Нами был проведен корреляционный анализ Спирмена для уточнения степени влияния двух факторов – возраст и количество заболеваний на показатели шкал КЖ SF-36 (табл. 3). Наблюдалась обратная корреляционная зависимость между возрастом и показателями КЖ – «физическая активность» (PF) ( $r=-0,414$ , P<0,01) и «общее состояние здоровья» (GH) ( $r=-0,241$ , P<0,05). Выявлены достоверные различия в показателях КЖ в зави-

симости от количества заболеваний. Обратная корреляционная связь была выявлена у врачей Марзовского МЦ между количеством заболеваний и всеми показателями КЖ, кроме «интенсивности боли» (BP).

### Выводы

Анализ представленных данных позволяет сделать следующие выводы: качество жизни врачей Армении низкое по сравнению с нормативными данными; самые низкие показатели отмечены по шкале «общее состояние здоровья» (GH); более выраженные изменения показателей КЖ наблюдались у врачей Марзовского МЦ (существенное снижение было выявлено по показателям «физической активности» и субъективной оценки «общего состояния здоровья»); выявлена зависимость показателей КЖ от возраста и от количества заболеваний. С возрастом снижаются показатели шкал «физической активности» (PF) и «общего состояния здоровья» (GH).

### Перспективы дальнейших исследований.

Данные о КЖ, связанного со здоровьем врачей, могут стать основой для разработки и внедрения программ медицинского, организационного и социального плана по сохранению и укреплению здоровья данного контингента.

### Литература

1. Анализ качества жизни врачей и среднего медицинского персонала / Т.А. Ермолина, Н.А. Мартынова, А.В. Красильников [и др.] // *Здравоохран. Рос. Федерации.* – 2009. – № 5. – С. 18-20.
2. Андреева Г.Ф. Изучение качества жизни у больных гипертонической болезнью / Г.Ф. Андреева, Р.Г. Оганов // *Терапевт. арх.* – 2002. – № 1. – С. 8-16.
3. Качество жизни медицинских работников / В.Ю. Альбицкий, М.Э. Гурылёва, М.Т. Добровольская [и др.] // *Здравоохранение.* – 2003. – № 3. – С. 35-38.
4. Сухонос Ю.А. Особенности популяционного исследования качества жизни: автореф. дис. на соискание науч. степени кандидата мед. наук : спец. 04.02.03 «Социальная медицина» (Россия) / Ю.А. Сухонос. – СПб., 2003. – 15 с.
5. Терентьев Л.А. Качество жизни населения региона (на примере Краснодарского края) / Л.А. Терентьев // *Вестн. Санкт-Петербургского ун-та.* – 2009. – Сер. 11, вып. 1. – С. 176-183.
6. Федина Н.В. Проблема профессионального риска и качества жизни врачей / Н.В. Федина // *Здравоохран. Рос. Федерации.* – 2008. – № 5. – С. 27-30.
7. Hemingway H. The impact of socioeconomic status on health functioning as assessed by the SF-36 questionnaire: the Whitehall II study / H. Hemingway, A. Nicholson, M. Marmot // *Am. J. of Public Health.* – 1997. – Vol. 87, № 9. – P. 1484-1490.

8. Mosconi P. Quality of Life and instruments in end-stage renal disease / P. Mosconi, G. Appolone, G. Mingardi // J. Nephrol. – 2008. – Vol. 21, Suppl. 13. – P. 107-112.
9. Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory: A User's Manual / P.G. Ritvo, J.S. Fischer, D.M. Miller [et al.]. – Boston, MA: The Health Institute, 1997. – 235 p.
10. Turner-Bowker D.M. SF-36® Health Survey and "SF" Bibliography: Third Edition (1988-2000) / D.M. Turner-Bowker, P.J. Bartley. – Ware Lincoln (RI): Quality Metric Incorporated, 2002. – 569 p.
11. Ware J.E. SF-36® Physical and Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1. 2nd Edition / J.E. Ware and M. Kosinski. – Lincoln, RI: Quality Metric, Inc., 2001. – 201 p.
12. Ware J.E. SF-36 Health Survey Update / J.E. Ware // The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment. – 2004. – Vol. 3. – P. 693-718.
13. World Health Organization. Quality of life group. What is it Quality of life? / WHO // Wid. Hth. Forum. – 1996. – Vol. 1. – P. 29.

## СТАН ЗДОРОВ'Я ТА РІВЕНЬ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ЛІКАРІВ

*А.Г. Маркарян, М.А. Мардіян, М.З. Наріманян*

**Резюме.** У роботі наведено результати дослідження по якості життя 124 лікарів Вірменії (21 чоловіка та 77 жінок), котрі працюють у 3 медичних закладах країни: Марзовський медичний центр, Науково-дослідний інститут кардіології та Університетська поліклініка столиці. Для досягнення поставленої мети використали опитувач загального типу – SF-36 v.1TM. Результати дослідження показали, що якість життя лікарів Вірменії низька порівнянно з нормативними даними. Отримані дані можуть знайти застосування у стратегічно важливих розробках зі збереження та зміцнення здоров'я лікарів.

**Ключові слова:** стан здоров'я, якість життя, лікарі.

## HEALTH STATUS AND THE LEVEL OF THE QUALITY OF LIFE OF PHYSICIANS

*A.G. Markarian, M.A. Mardiian, M.Z. Narimanian*

**Abstract.** The paper presents the results of studies on the quality of life of 124 physicians in Armenia (21 men and 77 women), working in three patient care institutions of the country: Marz's Medical Center, Research Institute of Cardiology and the University Clinic of the capital. To achieve the set goal a questionnaire of general type - (SF-36v.1TM) was used. The results of the research have demonstrated that the quality of life of Armenia's physicians is low compared to normative data. The data obtained can be used in strategically important developments to preserve and promote the health of physicians.

**Key words:** health status, quality of life, physicians

State Medical University named after M. Heratsci (Yerevan, Armenia)

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 179-184

Надійшла до редакції 15.05.2012 року



УДК 616.15-005-036.12-07

В.Л. Таралло, П.В. Горський, А.С. Бідучак

## ВИЗНАЧЕННЯ РЕСУРСІВ ПРИ ПЛАНУВАННІ ЗАХОДІВ ЩОДО УКРІПЛЕННЯ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У статті наведені приклади визначення на основі нових інформаційних технологій ресурсів на плановані оздоровчі програми з урахуванням віку населення і року дії програми.

**Ключові слова:** здоров'я населення, планування ресурсів охорони здоров'я.

**Вступ.** Використання закону виживання популяцій [1] вперше створило конструктивні умови для визначення обсягу і структури витрат на соціально-оздоровчі програми, спрямовані на покращання здоров'я населення будь-якої території.

Важливість відповідної розробки істотно зростає за наявною обмеженістю ресурсів медицини, за будь-якою моделлю фінансування системи охорони здоров'я.

**Мета дослідження.** Визначення структури ресурсів у соціально-оздоровчих програмах за параметрами закону виживання популяцій.

**Матеріал і методи.** У роботі використано дані і результати прогнозних досліджень, спрямованих на збільшення середньої тривалості життя населення Північної Буковини. Визначення обсягу ресурсів здійснювалося за розрахунками реально невикористаного ресурсу здоров'я в кожній віковій групі і відповідних до них ризиків із залученням показників нормативних таблиць і таблиць ТАГОР [2].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Нижче наводяться приклади розрахунків бажаних ресурсів для практичної реалізації загальної та цільової територіальних оздоровчих програм на обласному та районному рівнях відповідно.

**Приклад 1. Визначити динамічну структуру асигнувань, спрямованих на скорочення на території Чернівецької області протягом 10 років смертності у віці до 1 року на 20 % із скороченням проміжку між реальною і нормативною середньою тривалістю життя всього населення на 50 %.**

**Вихідні дані:** *малюкова смертність реальна* ( $m_{or}$ ) – 0.01; *бажана (за програмою)* –  $m_{od} = 0.008$ ; *середня реальна тривалість життя населення* ( $e_{or}^{(0)}$ ) – 74.92 року, *бажана (за програмою)* –  $e_{od}^{(0)} = 77.58$  року.

У таблицях 1-3 подані розрахунки структури асигнувань на 1-й, 5-й та 10-й роки дії обласної оздоровчої програми. При цьому, наявний сукупний обсяг ресурсів в охороні здоров'я області для цієї програми може бути різним, а от структура його розподілу для досягнення мети оздоровчої програми повинна відповідати наведеним розрахункам. Джерела цих ресурсів також не мають значення в досягненні результатів, хоча із соці-

альної точки зору всі структури з надання соціально-медичних послуг повинні залучатися до реалізації чинних оздоровчих програм.

За таблицями ТАГОР визначаємо, за вказаними реальними та бажаними показниками  $m_0$  та  $e_0^{(0)}$ , реальну внутрішню життєстійкість поколінь новонароджених ( $\alpha_r$ ), яка становить 2.369, бажану ( $\alpha_d$ ) – 2.382, реальну зовнішню життєстійкість (сприятливість середовища для збереження здоров'я і життя –  $\gamma_r$ ) – 1.588, бажану ( $\gamma_d$ ) – 1.868.

За цими двома показниками закону виживання популяцій вікова структура асигнувань на перший рік реалізації чинної програми має після розрахунків потенційно невикористаного ресурсу здоров'я і життя (і за ними відповідних ризиків) наступний вигляд (табл. 1).

**Приклад 2. Визначити динамічну структуру бажаних асигнувань у системі охорони здоров'я, необхідних для реалізації заходів цільової програми, спрямованої на скорочення на території Кіцманського району Чернівецької області протягом 10 років захворюваності на хвороби системи кровообігу у віці до 1 року на 30 % і збільшення тривалості здорового життя (по відношенню до цих хвороб) до 60-річного віку на 50 %.**

**Вихідні дані:** *реальна малюкова смертність, пов'язана з хворобами системи кровообігу, до 1 року* ( $m_{or}$ ) – 0.00049; *бажана (за програмою)* –  $m_{od} = 0.00035$ ; *реальна середня тривалість здорового життя (по відношенню до хвороб системи кровообігу)* –  $e_{or}^{(0)} = 49.63$  року, *бажана* –  $e_{od}^{(0)} = 54.82$  року.

За таблицями ТАГОР визначаємо реальні і бажані показники внутрішньої та зовнішньої життєстійкості населення, відповідно:  $\alpha_r = 1.705$ ;  $\alpha_d = 1.735$ ;  $\gamma_r = 0.623$ ;  $\gamma_d = 0.770$ . За цими даними структура асигнувань при реалізації вказаної програми в перший, п'ятий і десятий роки має бути наступною (табл. 4-6).

Узагальнені за віком і роками дії програм дані наводяться в таблиці 7.

Отже, за наведеними прикладами більша частина ресурсів повинна вкладатися у збереження здоров'я наступних вікових груп: 0-17 років та 30-49 років, хоча в цілому більше половини ресурсів потребують працездатне населення, дитяче – на другому місті.

Таблиця 1

**Структура асигнувань на перший рік реалізації програми  
(структура населення подається за 2011 рік)**

Вік	Чисельність групи – кількість осіб	Втрачена середня тривалість життя - роки	Потенційно невикористаний ресурс життя – людино-роки	Відносна частка ресурсів (асигнувань) в %
$x$	$P_x$	$\Delta e_x^{(0)}$	$\Delta T_x$	$R_x$
0	9934	0.27	2702	1.38
1	9997	0.27	2719	1.39
2	9743	0.27	2650	1.36
3	9568	0.27	2601	1.33
4	8960	0.27	2435	1.25
5	8839	0.27	2401	1.23
6	8734	0.27	2370	1.21
7	9395	0.27	2547	1.30
8	9594	0.27	2598	1.33
9	10294	0.27	2784	1.42
10	10352	0.27	2795	1.43
11	11199	0.27	3018	1.54
12	11586	0.27	3116	1.59
13	11750	0.27	3153	1.61
14	11857	0.27	3174	1.62
15	12967	0.27	3462	1.77
16	13272	0.27	3533	1.81
17	13945	0.27	3701	1.89
18	13851	0.26	3663	1.87
19	14875	0.26	3920	2.01
20-24	78527	0.26	20436	10.46
25-29	69658	0.25	17670	9.04
30-34	65791	0.25	16159	8.27
35-39	62566	0.24	14773	7.56
40-44	60334	0.23	13591	6.95
45-49	66961	0.21	14271	7.30
50-54	57170	0.20	11422	5.84
55-59	53321	0.19	9886	5.06
60-64	33912	0.17	5767	2.95
65-69	41314	0.15	6357	3.25
$\geq 70$	90966	0.06	5778	2.98
Всього	901232	-	195452	100

Таблиця 2

**Структура асигнувань на п'ятий рік реалізації програми  
(структура населення подається за 2011 рік)**

Вік	Чисельність групи – кількість осіб	Втрачена середня тривалість життя - роки	Потенційно невикористаний ресурс життя – людино-роки	Відносна частка ресурсів (асигнувань) в %
$x$	$P_x$	$\Delta e_x^{(0)}$	$\Delta T_x$	$R_x$
0	9934	0.27	2682	1.38
1	9997	0.27	2699	1.38
2	9743	0.27	2630	1.35
3	9568	0.27	2582	1.32
4	8960	0.27	2417	1.24
5	8839	0.27	2383	1.22
6	8734	0.27	2353	1.21
7	9395	0.27	2529	1.30
8	9594	0.27	2579	1.32
9	10294	0.27	2764	1.42
10	10352	0.27	2775	1.42
11	11199	0.27	2997	1.54
12	11586	0.27	3095	1.59
13	11750	0.27	3132	1.61
14	11857	0.27	3153	1.62
15	12967	0.27	3439	1.76
16	13272	0.26	3510	1.80
17	13945	0.26	3677	1.89
18	13851	0.26	3641	1.87
19	14875	0.26	3896	2.00
20-24	78527	0.26	20322	10.42
25-29	69658	0.25	17587	9.02
30-34	65791	0.24	16101	8.26
35-39	62566	0.24	14738	7.56
40-44	60334	0.23	13578	6.96
45-49	66961	0.21	14280	7.32
50-54	57170	0.20	11449	5.87
55-59	53321	0.19	9928	5.09
60-64	33912	0.17	5803	2.98
65-69	41314	0.16	6412	3.29
$\geq 70$	90966	0.06	5889	2.99
Всього	901232	-	195020	100

Таблиця 3

**Структура асигнувань на десятий рік реалізації програми  
(структура населення подається за 2011 рік)**

Вік	Чисельність групи – кількість осіб	Втрачена середня тривалість життя - роки	Потенційно невикористаний ресурс життя – людино-роки	Відносна частка ресурсів (асигнувань) в %
$x$	$P_x$	$\Delta e_x^{(0)}$	$\Delta T_x$	$R_x$
0	9934	0.27	2655	1.37
1	9997	0.27	2672	1.38
2	9743	0.27	2603	1.34
3	9568	0.27	2556	1.32
4	8960	0.27	2393	1.23
5	8839	0.27	2359	1.21
6	8734	0.27	2329	1.20
7	9395	0.27	2503	1.29
8	9594	0.27	2554	1.31
9	10294	0.27	2737	1.41
10	10352	0.27	2748	1.41
11	11199	0.27	2968	1.53
12	11586	0.26	3065	1.58
13	11750	0.26	3102	1.60
14	11857	0.26	3124	1.61
15	12967	0.26	3408	1.75
16	13272	0.26	3479	1.79
17	13945	0.26	3645	1.88
18	13851	0.26	3609	1.86
19	14875	0.26	3863	1.99
20-24	78527	0.26	20159	10.38
25-29	69658	0.25	17465	8.99
30-34	65791	0.24	16010	8.24
35-39	62566	0.23	14677	7.56
40-44	60334	0.22	13544	6.97
45-49	66961	0.21	14271	7.35
50-54	57170	0.20	11466	5.90
55-59	53321	0.19	9965	5.13
60-64	33912	0.17	5840	3.01
65-69	41314	0.16	6470	3.33
$\geq 70$	90966	0.06	6021	3.08
Всього	901232	-	194260	100

Таблиця 4

Структура асигнувань у перший рік реалізації програми (структура населення  
Кіцманського району Чернівецької області дана за 2011 рік)

Вік	Чисельність групи – кількість осіб	Втрачена середня тривалість життя - роки	Потенційно невикористаний ресурс життя – людино-роки	Відносна частка ресурсів (асигнувань) в %
$x$	$P_x$	$\Delta e_x^{(h)}$	$\Delta T_x^{(h)}$	$R_x$
0	819	0.43	350	1.84
1	796	0.43	340	1.78
2	756	0.43	322	1.69
3	745	0.42	316	1.66
4	673	0.42	284	1.49
5	683	0.42	286	1.50
6	653	0.42	272	1.43
7	684	0.41	283	1.48
8	690	0.41	284	1.49
9	808	0.41	330	1.73
10	789	0.40	319	1.67
11	850	0.40	341	1.79
12	906	0.40	360	1.89
13	892	0.39	352	1.85
14	884	0.39	345	1.81
15	983	0.39	380	1.99
16	972	0.38	372	1.95
17	963	0.38	364	1.91
18	963	0.37	360	1.89
19	998	0.37	369	1.94
20-24	5593	0.36	1997	10.48
25-29	5197	0.33	1737	9.11
30-34	5062	0.31	1572	8.25
35-39	4889	0.29	1400	7.34
40-44	4925	0.26	1290	6.77
45-49	5279	0.24	1253	6.57
50-54	4636	0.21	988	5.18
55-59	4114	0.19	778	4.08
60-64	3045	0.17	504	2.64
65-69	3524	0.14	503	2.64
$\geq 70$	8101	0.05	410	2.16
Всього	70872	-	19061	100

Таблиця 5

**Структура асигнувань у п'ятий рік реалізації програми (структура населення  
Кіцманського району Чернівецької області дана за 2011 рік)**

Вік	Чисельність групи – кількість осіб	Втрачена середня тривалість життя - роки	Потенційно невикористаний ресурс життя – людино-роки	Відносна частка ресурсів (асигнувань) в %
$x$	$P_x$	$\Delta e_x^{(h)}$	$\Delta T_x^{(h)}$	$R_x$
0	819	0.43	351	1.81
1	796	0.43	341	1.76
2	756	0.43	323	1.67
3	745	0.43	317	1.63
4	673	0.43	285	1.47
5	683	0.42	288	1.48
6	653	0.42	274	1.41
7	684	0.42	285	1.47
8	690	0.42	285	1.47
9	808	0.41	332	1.71
10	789	0.41	322	1.66
11	850	0.41	344	1.77
12	906	0.40	363	1.87
13	892	0.40	355	1.83
14	884	0.40	348	1.79
15	983	0.39	384	1.98
16	972	0.39	376	1.94
17	963	0.39	368	1.90
18	963	0.38	364	1.88
19	998	0.38	374	1.93
20-24	5593	0.37	2023	10.43
25-29	5197	0.35	1764	9.10
30-34	5062	0.32	1601	8.25
35-39	4889	0.30	1429	7.37
40-44	4925	0.28	1320	6.81
45-49	5279	0.24	1286	6.63
50-54	4636	0.22	1016	5.24
55-59	4114	0.20	803	4.14
60-64	3045	0.17	522	2.69
65-69	3524	0.15	522	2.69
$\geq 70$	8101	0.05	430	2.22
Всього	70872	-	19395	100

Таблиця 6

Структура асигнувань у десятий рік реалізації програми (структура населення  
Кіцманського району Чернівецької області дана за 2011 рік)

Вік	Чисельність групи – кількість осіб	Втрачена середня тривалість життя - роки	Потенційно невикористаний ресурс життя – людино-роки	Відносна частка ресурсів (асигнувань) в %
$x$	$P_x$	$\Delta e_x^{(h)}$	$\Delta T_x^{(h)}$	$R_x$
0	819	0.43	352	1.78
1	796	0.43	342	1.73
2	756	0.43	324	1.64
3	745	0.43	318	1.61
4	673	0.43	286	1.45
5	683	0.42	289	1.46
6	653	0.42	275	1.39
7	684	0.42	286	1.45
8	690	0.42	287	1.45
9	808	0.41	334	1.69
10	789	0.41	324	1.64
11	850	0.41	346	1.75
12	906	0.40	366	1.85
13	892	0.40	358	1.81
14	884	0.40	351	1.78
15	983	0.39	387	1.96
16	972	0.39	379	1.92
17	963	0.39	372	1.88
18	963	0.38	369	1.87
19	998	0.38	378	1.91
20-24	5593	0.37	2050	10.37
25-29	5197	0.35	1794	9.08
30-34	5062	0.32	1633	8.26
35-39	4889	0.30	1462	7.40
40-44	4925	0.28	1355	6.85
45-49	5279	0.25	1325	6.70
50-54	4636	0.23	1050	5.31
55-59	4114	0.20	832	4.21
60-64	3045	0.18	543	2.75
65-69	3524	0.15	546	2.76
$\geq 70$	8101	0.06	455	2.2
Всього	70872	-	19768	100

Таблиця 7

## Розподіл ресурсів (коштів) за програмами по роках за віком (%) – узагальнені дані

Завдання №	Вікові групи	0-17	18-29	30-49	50 і старше
	Рік дії програми				
1	1-й	26, 16	23, 38	30, 08	20, 08
	5-й	25, 77	23, 31	30, 10	19, 42
	10-й	26, 21	23, 22	30, 12	20, 45
2	1-й	30, 95	23, 42	28, 93	16, 17
	5-й	30, 62	23, 34	29, 06	16, 98
	10-й	30,24	29, 21	29, 21	17, 23

Отримані результати відбивають реальні ризики збереження населенням уродженого ресурсу здоров'я в змінюваних конкретних територіальних умовах існування: в інших регіонах досліджуваній розподіл ресурсів буде іншим (і також унікальним за віком населення і територією його проживання). Наведені розрахунки повинні міститися в кожній загально-соціальній або цільовій медико-оздоровчій програмі.

**Висновки**

1. Залучення для планових розрахунків соціально-медичних програм та контролю ефективності їх дії (у тому числі використання ресурсів) параметрів закону виживання населення і створених на їх основі довідкових таблиць ТАГОР дозволяє конструктивно визначати умови, можливості, строки та ступінь їх реалізації на будь-яких територіях.

2. Для скорочення на території Чернівецької області протягом 10 років малюкової смертності на 20 % і скорочення проміжку між реальною і нормативною середньою тривалістю життя всього населення на 50 % переважна частка асигнувань припадає на вікові групи 0-17 років і 30-49 років із загальною перевагою витрат ресурсів на дитяче та працездатне населення.

3. Для скорочення на території Кіцманського району Чернівецької області протягом 10 років захворюваності на хвороби системи кровообігу у

віці до 1 року на 30 % і збільшення тривалості здорового життя (по відношенню до цих хвороб) до 60-річного віку на 50 % у цільовій медико-соціальній програмі в перший рік дії розподіл ресурсів за віком повинен бути наступним: 0-17 років – 30,95 %; 18-29 років – 23,42 %; 30-49 років – 28,93 %; 50 років і старше – 16,17 %; на 5-й рік дії програми за цими ж віковими групами, відповідно: 30,62 %, 23,34 %, 29,06 %, 16,98 %, а на 10-й рік дії програми: 30,24 %, 23,23 %, 29,21 %, 17,23 %.

**Перспектива подальших досліджень.** Наведені розрахунки повинні залучатися до планування й оцінки ефективності всіх національних програм України. Саме в цьому напрямку і будуть проводитись наступні дослідження.

**Література**

1. Сертификат-лицензия Международной регистрационной палаты интеллектуальной новизны МАИ СЭС ООН, Москва. Закон выживания популяций / В.Л. Таралло, П.В. Горский, Ю.А. Тимофеев. – № 000324; шифр 00005, код 00015; от 4.06.1998 г.
2. Здоровье для всех: популяционная диагностика, прогноз, стратегия действий и контроль их эффективности / В.Л. Таралло, П.В. Горский, М.И. Грицюк, А.С. Бидучак. – Черновцы: БГМУ, 2012. – 650 с.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕСУРСОВ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ МЕРОПРИЯТИЙ ПО УКРЕПЛЕНИЮ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ**

*В.Л. Таралло, П.В. Горский, А.С. Бидучак*

**Резюме.** В статье приведены примеры определения на основе новых информационных технологий ресурсов на планируемые оздоровительные программы с учетом возраста населения и года действия программы.

**Ключевые слова:** здоровье населения, планирование ресурсов здравоохранения.



**DETERMINING RESOURCES WHILE PLANNING MEASURES AIMED  
AT PROMOTING THE HEALTH OF COMMUNITIES**

*V.L. Tarallo, P.V. Gors'kyi, A.S. Biduchak*

**Abstract.** The paper cites instances of determining resources on planned health programs based on new information technologies, taking into account the age of the population and the year of the validity the program.

**Key words:** population health, planning health care resources.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. О.М. Жуковський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 185-193

Надійшла до редакції 21.12.2011 року

---

© В.Л. Таралло, П.В. Горський, А.С. Бідучак, 2012

**Науково-практична конференція**

**«Актуальні проблеми клінічної та  
фундаментальної медицини»  
(англійською мовою)  
(для молодих учених та студентів)**

**15-16 листопада 2012 року  
м. Луганськ**

Адреса оргкомітету:

Луганський державний медичний університет МОЗ України  
квартал 50-річчя Оборони Луганська, 1г  
м. Луганськ, 91045  
тел. (0642) 70-41-44, факс (0642) 53-20-36

УДК 616.24-002.5-06+616.98:578.828.6-036(477.85)

*Л.Д. Тодоріко, О.В. Підвербецька***ПОШИРЕНІСТЬ ТА КЛІНІЧНО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ  
ОСОБЛИВОСТІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ТА  
ХВОРИХ НА СНІД У ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Актуальною проблемою сьогодення є поширення ВІЛ-інфекції/СНІДу. Щорічно в Україні реєструються тисячі нових випадків ВІЛ-інфікування та смерті хворих на СНІД. Найбільш частою причиною смерті ВІЛ-інфікованих пацієнтів є туберкульоз. У даній статті проаналізована поширеність, клінічні та па-

томорфологічні особливості перебігу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД у Чернівецькій області.

**Ключові слова:** туберкульоз, ВІЛ-інфекція, ко-інфекція, клініка, патоморфологія.

Протягом двох десятиліть в Україні, як і в усьому світі, активно розвивається епідемія ВІЛ-інфекції/СНІДу. Перші випадки захворювання на ВІЛ-інфекцію/СНІД на теренах нашої країни зареєстровані ще в 1987 році. З того часу й до сьогодні кількість людей, що живуть із ВІЛ (ЛЖВ) та гинуть від СНІДу, невпинно зростає з кожним роком. За оцінкою ЮНЕЙДС за 10 років (з 2001 по 2010) кількість випадків ВІЛ-інфекції в Україні подвоїлась [4]. На сьогодні Україна посідає перше місце серед європейських країн за темпами поширення ВІЛ-інфекції/СНІДу [12, 15]. Станом на 2010 рік у нашій державі проживає 360000 ВІЛ-позитивних людей і лише кожен третій (30 %) з них знає про свій статус, зареєстровано 32000 нових випадків і 21000 смертей від СНІДу [4, 19]. З 1999 по 2009 роки динаміка реєстрації нових випадків інфікування зросла у 2,5 раза (146,9 %) – з 17,5 до 43,2 на 100000 населення [14, 19]. Захворюваність на СНІД зросла з 2,8 на 100000 населення у 2002 р. до 9,7 у 2009 р. (у 3,5 раза, або на 246,4 %), а смертність – з 1,7 до 5,6 на 100000 населення (у 3,3 раза, або на 229,4 %) [13]. Динаміка захворюваності на ВІЛ-інфекцію/СНІД та смертності пацієнтів на стадії СНІД в Україні за останні 10 років продемонстрована на рис. 1 (згідно з офіційними даними Міжнародного альянсу з ВІЛ/СНІДу).

Тривалий час епідемія ВІЛ/СНІДу поширювалась у групах ризику, або так званих загрозливих контингентах: ін'єкційні наркомани, працівники секс-бізнесу, гомосексуалісти, пацієнти, яким проводять гемотрансфузії тощо. З 1995 по 1998 роки переважав парентеральний шлях інфікування серед ін'єкційних наркоманів, а з 1999 року спостерігається поступовий вихід епідемії за рамки груп ризику і вперше у 2008 році почав переважати статевий гетеросексуальний шлях передачі ВІЛ [12]. Така епідеміологічна ситуація має виражений негативний вплив на демографічний розвиток населення: уражаються молоді люди працездатного і репродуктивного віку, та зростає відсоток народження ВІЛ-інфікованих дітей.

Вірус імунодефіциту людини належить до ретровірусів, оскільки містить специфічний фермент – зворотну транскриптазу [8, 12]. Вірус вибірково уражає CD4<sup>+</sup>-клітини – Т-хелпери, а та-

кож деякі інші імунокомпетентні клітини, які містять на своїй поверхні даний маркер – макрофаги, моноцити, нервові та чоловічі статеві клітини тощо. Клінічна симптоматика захворювання залежить від рівня Т-хелперів у крові [1, 21]. ВІЛ-інфекція характеризується наявністю тривалого латентного періоду, протягом якого рівень CD4<sup>+</sup>-клітин утримується в межах норми і ВІЛ-позитивні особи клінічно залишаються здоровими. Зі зниженням кількості Т-хелперів виникають клінічні прояви ураження клітинної ланки імунітету [1, 9]. Остання (четверта) стадія ВІЛ-інфекції – СНІД – характеризується глибокими порушеннями імунного захисту, що сприяє розвитку вторинної інфекції та втраті контролю над розмноженням онкоклітин.

Серед усіх опортуністичних інфекцій найбільш частою причиною смерті ВІЛ-інфікованих пацієнтів є туберкульоз (ТБ) [3, 5, 6]. Це пов'язано з тим, що ВІЛ уражає всі ланки антимікобактеріального захисту: прямо та опосередковано руйнує Т-лімфоцити, сприяє зменшенню синтезу ключових протитуберкульозних цитокінів, зниженню міграційних властивостей макрофагів, моноцитів, полінуклеарів з подальшою втратою здатності до формування повноцінних гранулом [10, 11]. Таким чином, ВІЛ-інфіковані мають значно вищий ризик захворіти на туберкульоз, ніж ВІЛ-негативні особи. За підрахунками експертів такий ризик у ЛЖВ становить 10 % на рік. У той же час середньостатистична людина, не інфікована ВІЛ, має ризик захворювання на туберкульоз у межах 5-10 % за все життя [17].

У світі нараховують близько 4 мільйонів випадків поєднання ВІЛ та туберкульозу. Щорічно кількість таких хворих невпинно зростає. В Україні показник захворюваності на поєднану патологію становив: у 2004 році – 2 на 100000 населення, у 2007 році – 5, у 2009 році – 7,4, і на сьогодні – 13,1 на 100000 населення, тобто протягом цього часу даний показник збільшився в 6,6 раза [19]. Швидкі темпи щорічного зростання захворюваності на ВІЛ-асоційований туберкульоз відображено на рис. 2 [9].

У Чернівецькій області, як і по всій Україні, динаміка захворюваності та смертності пацієнтів

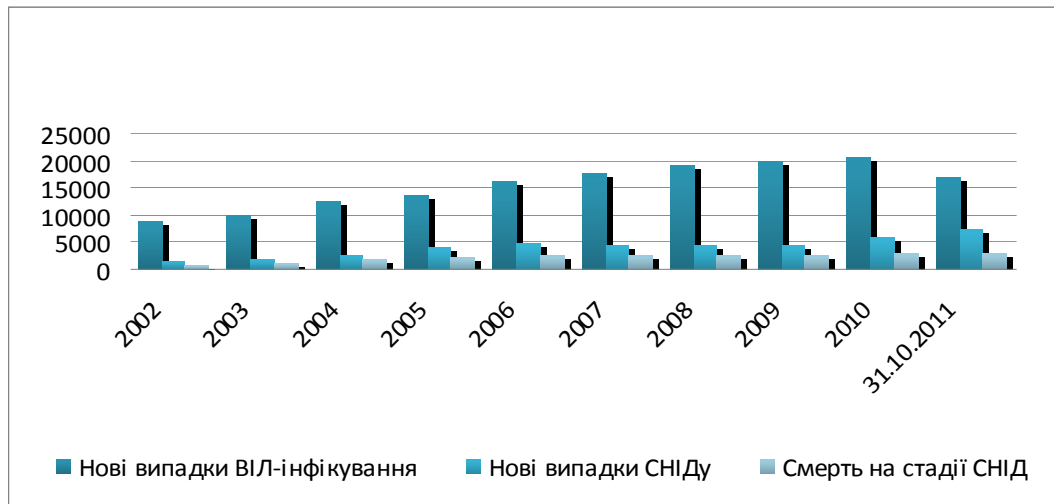


Рис. 1. Кількість нових випадків захворювання на ВІЛ-СНІД, смерті осіб на стадії СНІД

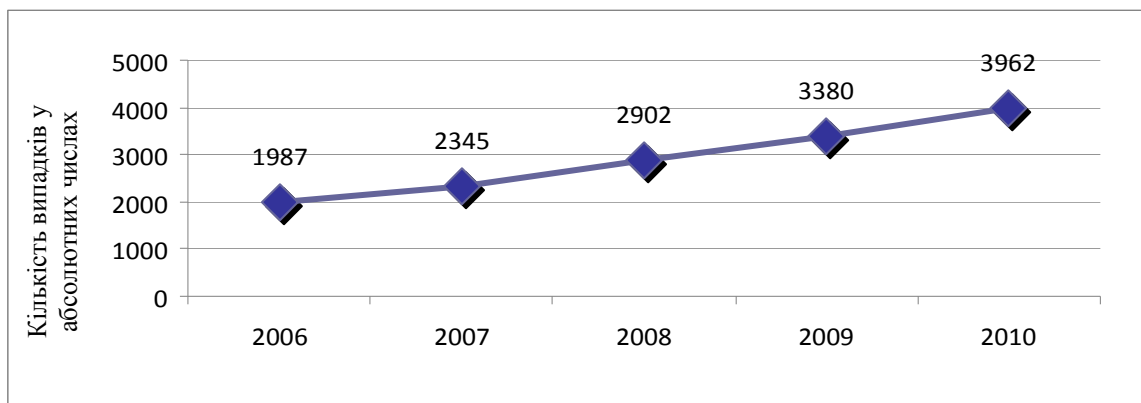


Рис. 2. Динаміка захворюваності на ВІЛ-інфекцію/ТБ в Україні

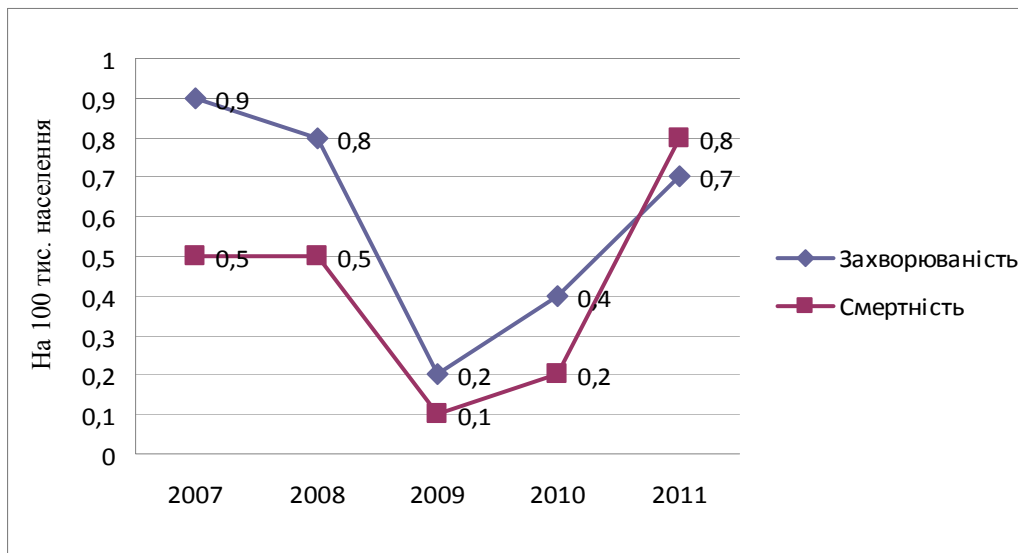


Рис. 3. Захворюваність та смертність на ВІЛ-інфекцію/ТБ у Чернівецькій області

з поєднаною патологією ВІЛ-інфекція/туберкульоз є негативною (рис. 3).

Встановлено, що клінічна симптоматика туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів залежить від кількості CD4<sup>+</sup> лімфоцитів [1]. Оскільки кількість Т-хелперів на початкових стадіях зберігається в межах норми, ознаки туберкульозу, як правило, є класичними і не відрізняються від та-

ких у ВІЛ-негативних осіб: найчастіше спостерігаються ураження легень, інфільтративні, рідше вогнищеві, форми з типовою верхньочастковою локалізацією за типом вторинного туберкульозу. У клініці таких пацієнтів спостерігається переважання бронхолегеневого синдрому (кашель, задишка, кровохаркання тощо) над інтоксикаційним [3, 16]. Рентгенологічно вогнища є полімор-

фними, нерідко з розпадом, утворенням каверн [2, 7]. При проведенні мікроскопічного дослідження мокротиння часто виявляють кислотостійкі бактерії. Проба Манту найчастіше позитивна або гіперергічна. Лікування специфічними антимікобактеріальними препаратами в таких випадках дає позитивні результати. Патоморфологічна картина на початкових стадіях ВІЛ-інфекції є також типовою і характеризується наявністю класичних для туберкульозу гранулєм із переважанням ексудативно-проліферативних реакцій, а вогнища туберкульозного ураження часто є поліморфними [12].

Із прогресуванням ВІЛ-інфекції спостерігається зниження кількості CD4<sup>+</sup> лімфоцитів та зміна клінічної симптоматики туберкульозу на атипову. На термінальній стадії ВІЛ-інфекції, коли кількість Т-хелперів зменшується нижче 200, поряд із легеневиими формами туберкульозу все частіше з'являються позалегевені [1, 18]. При ураженні легень часто відмічається атипова середньо-нижньочасткова локалізація, туберкульоз проходить за типом первинного з ураженням лімфовузлів та серозних оболонок. Внаслідок втрати імунною системою контролю над туберкульозною інфекцією спостерігається генералізація процесу з ураженням життєвоважливих органів та розвитком септичних станів. Бронхолегеневий синдром маловиражений, натомість переважає тяжкий інтоксикаційний синдром, що характеризується тривалою високою лихоманкою, тяжким загальним виснаженням, аж до кахексії, вираженою загальною слабкістю, прогресуючою втратою маси тіла [8, 20].

Рентгенологічно виявляються мономорфні вогнища, зливи, що нагадують пневмонію, прикоренева аденопатія та, часто, наявність плеврального випоту [9, 18]. Проба Манту внаслідок анергії є від'ємною, мікроскопічно мікобактерії виявляються рідко, що значно ускладнює діагностику. Патоморфологічно найчастіше знаходять мономорфні м'які вогнища, що вказує на розвиток запального процесу в дуже короткі терміни, за які вогнища не встигають ущільнюватись. Внаслідок втрати імункомпетентними клітинами своїх властивостей, порушується формування гранулєм, тому при патоморфологічному дослідженні знаходять гранулєми, які формуються в основному за рахунок плазматичних і ретикулярних клітин, поодиноких лімфоцитів та макрофагів, а характерні епітеліоїдні та гігантські клітини Пірогова-Ланганса майже повністю зникають. Спостерігається також переважання альтеративних реакцій із масивними вогнищами казеозного некрозу та ділянками з невираженою поліморфноклітинною інфільтрацією над ексудативно-проліферативними реакціями [11]. Ураження лімфатичних вузлів часто характеризується тотальним казеозно-некротичним переродженням із частковою або повною втратою структури органа. У разі ураження мозкових оболонок виявляють різко виражену альтерацію у вигляді інфільт-

рації нейтрофілами та лімфоцитами, значні ділянки казеозного некрозу, рідко виявляють туберкульозні гранулєми. Така ж картина спостерігається при ураженнях інших серозних оболонок, за винятком плеври, при дослідженні якої дещо частіше виявляють гранулєми [10].

Таким чином, епідеміологічна ситуація з інфекції ВІЛ-інфекції/туберкульозу в Чернівецькій області залишається складною. Туберкульоз на тлі ВІЛ-інфекції проходить атипово, злоякісно, з генералізацією процесу, частим розвитком позалегевених форм, що значно ускладнює діагностику, та характеризується атиповою патоморфологічною картиною.

#### Література

1. Бабаева И.Ю. Иммуноморфологические особенности у больных туберкулезом при ВИЧ-инфекции / И.Ю. Бабаева // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2008. – № 5. – С. 101-103.
2. Бабаева И. Ю. Рентгенологические особенности диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / И.Ю. Бабаева, О.П. Фролова, О.В. Демикова // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 10. – С. 20-25.
3. ВИЧ-инфекция и туберкулез: масштабы проблемы в Харьковской области / О.С. Шевченко, С.Л. Матвеева, Т.В. Сенчева [и др.] // Туберкулез. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 1. – С. 35-39.
4. ВІЛ-інфекція в Україні / Інформаційний бюлетень. – 2010. – № 33.
5. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний / В.Н. Зимица, А.В. Кравченко, Ф.А. Батыров [и др.] // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 5-8.
6. Преморбідна імуносупресія у хворих на туберкульоз легень / І.Ф. Ільїнська, В.М. Мельник, Л.В. Ареф'єва [та ін.] // Укр. пульмонолог. ж. – 2010. – № 2. – С. 57-61.
7. Леоненко О.М. / Рентгенологічні особливості туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих осіб та хворих на СНІД / О.М. Леоненко // Укр. пульмонолог. ж. – 2005. – № 1. – С. 16-20.
8. Мельник В.П. Туберкулез и синдром приобретенного иммунодефицита / В.П. Мельник, О.М. Леоненко, Л.А. Колос // Укр. пульмонолог. ж. – 2003. – № 3. – С. 13-14.
9. Николаева О.Д. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных: патогенез, диагностика, лечение / О.Д. Николаева // Туберкулез. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 3. – С. 47-54.
10. Особенности морфологических проявлений туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции / Е.В. Корж, Е.Е. Садовник, Т.В. Джеджева [и др.] // Ж. Акад. мед. наук України. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 254-263.
11. Патоморфологические особенности туберкулеза легких на разных стадиях ВИЧ-инфекции

- (по данным аутопсии) / И.Ю. Бабаева, З.С. Земскова, Л.Е. Гедымин [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 12. – С. 38-42.
12. Петренко В.І. Медико-соціальні проблеми ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 2. – С. 5-9.
  13. Процюк Р.Г. Особливості перебігу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД / Р.Г. Процюк // Вісн. наук. досліджень. – 2005. – № 3. – С. 32-34.
  14. Процюк Р.Г. ВІЛ-інфекція/СНІД – актуальна проблема в Україні / Р.Г. Процюк, Є.Р. Процюк // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2. – С. 69-81.
  15. Стан та проблеми організації медичної допомоги хворим на ВІЛ/асоційований туберкульоз в Україні / В.І. Петренко, О.Г. Єщенко, О.В. Стопоянський [та ін.] // Укр. пульмонолог. ж. – 2008. – № 3. Додаток. – С. 12-15.
  16. Сячина Е.А. Течение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / Е.А. Сячина, Ю.К. Плотникова, Г.И. Передельская // Ж. инфекц. патол. – 2003. – № 10 (4). – С. 102-103.
  17. Тодоріко Л.Д. Особливості епідемії туберкульозу на сучасному етапі / Л.Д. Тодоріко, І.В. Єременчук // Бук. мед. вісник. – 2010. – № 4 (56). – С. 171-174.
  18. Туберкульоз и пневмонии у ВИЧ-положительных пациентов: анализ заболеваемости / В.С. Гойдык, Н.С. Гойдык, Л.И. Ковтунович [и др.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 1. – С. 72-78.
  19. Черенько С.О. Проблеми ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ в Україні / С.О. Черенько, Л.В. Щербаківа / Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 1. – С. 18-23.
  20. Human immunodeficiency virus and the prevalence of undiagnosed tuberculosis in African gold miners / E. Corbett, S. Charalambous, V. Moloi [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – P. 170-173.
  21. Kilmarx P.H. Global epidemiology of HIV / P.H. Kilmarx // Current opinion HIV/AIDS. – 2009. – № 4. – P. 240-246.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ И БОЛЬНЫХ СПИДОМ В ЧЕРНОВИЦКОЙ ОБЛАСТИ

*Л.Д. Тодорико, Е.В. Подвербецкая*

**Резюме.** Актуальной проблемой современности является распространенность ВИЧ-инфекции/СПИДа. Ежегодно в Украине регистрируются тысячи новых случаев ВИЧ-инфицирования и смерти больных СПИДОМ. Наиболее частой причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов является туберкулез. В данной статье проанализирована распространенность, клинические и патоморфологические особенности течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДОМ в Черновицкой области.

**Ключевые слова:** туберкулез, ВИЧ-инфекция, ко-инфекция, клиника, патоморфология.

## PREVALENCE AND CLINICO-PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED AND AIDS PATIENTS IN THE CHERNIVTSI REGION

*L.D. Todoriko, O.V. Pidverbetska*

**Abstract.** A topical problem of today is a spread of HIV-infection/AIDS. Every year thousands of new cases of HIV-infection and deaths of patients with AIDS are registered in Ukraine. The most common cause of the death of HIV-infected patients is tuberculosis. The present paper analyzes the prevalence, clinical and pathomorphological features of the tuberculosis course in HIV-infected persons and AIDS patients in the Chernivtsi region.

**Key words:** tuberculosis, HIV-infection, co-infection, clinical picture, pathomorphology.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.Д. Москалюк

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 194-197

Надійшла до редакції 30.12.2011 року

# Методи дослідження

УДК 616.998.1-073.756.5

*О.В. Покришко, М.І. Шкільна, В.В. Дем'яненко*

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ЛЯМБЛІОЗУ ЗА ДОПОМОГОЮ СВІТЛООПТИЧНОЇ МІКРОСКОПІЇ ТА ПОЛЯРИЗОВАНОЇ ФЛУОРЕСЦЕНЦІЇ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського»

**Резюме.** З огляду на належність макромолекулярних структур одноклітинних паразитів *Lamblia intestinalis* (*Giardia intestinalis*) до оптично активних речовин із властивостями рідких кристалів, у статті на фактичному матеріалі наведені методичні і методологічні переваги діагностичного цитоломінесцентного паразито-

логічного аналізу на засадах принципу поляризованої флуоресценції.

**Ключові слова:** лямбліоз, дуоденальне зондування, люмінесцентна мікроскопія, поляризована флуоресценція, спектральний аналіз.

**Вступ.** Тенденція до поширення лямбліозу серед дітей і дорослих залишається актуальною медико-соціальною проблемою. За даними експертів ВООЗ, щорічно у світі лямбліозом заражаються 200 млн осіб. В Україні реєструють – 30-40 тис. випадків [1]. Не менш значущою проблемою залишається недостатня ефективність протипаразитарної терапії, недосконалість системи її оцінки. Саме це, з очевидністю, вимагає розроблення і впровадження не тільки нових високоточних та інформативних методів лабораторної діагностики лямбліозу, але й методик поглибленого вивчення особливостей біологічного циклу збудника *Lamblia intestinalis* (*Giardia intestinalis*). Перспективними в зазначеному аспекті все частіше виявляються методичні підходи, орієнтовані на дослідження живого, а не фіксованого паразита, зі збереженою можливістю його одноклітинного організму до біологічно детермінованих метаморфних перетворень із вегетативної до цистоподібної форм. Таким вимогам відповідає метод цитоломінесцентного аналізу, зокрема на засадах поляризованої флуоресценції. Фізична сутність поляризованої флуоресценції полягає в здатності ліпідів мембран, нуклеїнових кислот ядер клітин та інших макромолекулярних структур живих клітин як оптично активних речовин з рідкокристалічними властивостями індукувати еліптичну поляризацію світла. Це проявляється залежним від довжини хвилі явищем кругового дихроїзму [2-4]. Виходячи з вищенаведеного, поляризована флуоресценція набуває особливого значення в клінічно-лабораторній практиці паразитологічних досліджень [5].

**Мета дослідження.** На фактичному матеріалі довести переваги методу поляризованої флуоресценції порівняно з традиційним мікроскопічним світлооптичним у дослідженні одноклітинних паразитів у пробах жовчі хворих на лямбліоз, за паразитоскопії біоматеріалу від хворого.

**Матеріал і методи.** Під спостереженням перебувало 35 осіб. Вік пацієнтів склав від 16 до

70 років. Чоловіків – 27 (31,1 %), жінок – 60 (68,9 %). Діагностику лямбліозу здійснювали за МКХ-10 згідно з діагностичною програмою “Протокол надання медичної допомоги хворим на лямбліоз”, затвердженого МОЗ України від 03.07.06 за № 434, яким і передбачено діагностичне дуоденальне зондування.

Дослідження жовчі проводили як за допомогою традиційної мікроскопії, так і за методом цитоломінесцентного аналізу з використанням люмінесцентного мікроскопа ЛЮАММ-8 3м на засадах принципу поляризованої флуоресценції з визначенням спектральних характеристик світіння вегетативних і цистних форм лямблій за допомогою фотометричної насадки ФМЕЛ-1.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У жовчі методом світлооптичної мікроскопії лямблій виявлено у 80,0 % (28 осіб) усіх обстежених. Із них вегетативні форми лямблій (трофозоїти) виявлено в 46,4 % (13) хворих, зокрема, лише в порції А – у чотирьох пацієнтів, у порції С – у 5, у порціях А і С – у трьох, у всіх трьох порціях – в одного; цисти – у 55,5 % (15) обстежених осіб.

Дослідження жовчі методом поляризованої флуоресценції проведено в 31 хворого. Вегетативні форми лямблій виявлено в 90,3 % (28) обстежених пацієнтів ( $p > 0,05$ ) (рис. 1). У 19,4 % (6) пацієнтів поляризаційно-флуоресцентним методом виявлено цисти лямблій в окремих порціях жовчі додатково до результатів, отриманих із використанням традиційної світлооптичної мікроскопії. Крім того, у 9,7 % (3) обстежених осіб, результат паразитоскопії нативної жовчі, який був негативним, також виявлено лямблій.

Найхарактернішою відмінністю флуоресценції лямблій у поляризованому світлі є надвисокий рівень інтенсивності світіння клітинних ядер паразита. Так, наприклад, якщо інтенсивність світіння ядрових структур лейкоцитів (головним чином, це відповідає рівню біоенергетики клітинних ДНК і РНК) умовно прийняти за 100 %, то для аналогічних внутрішньоклітинних структур

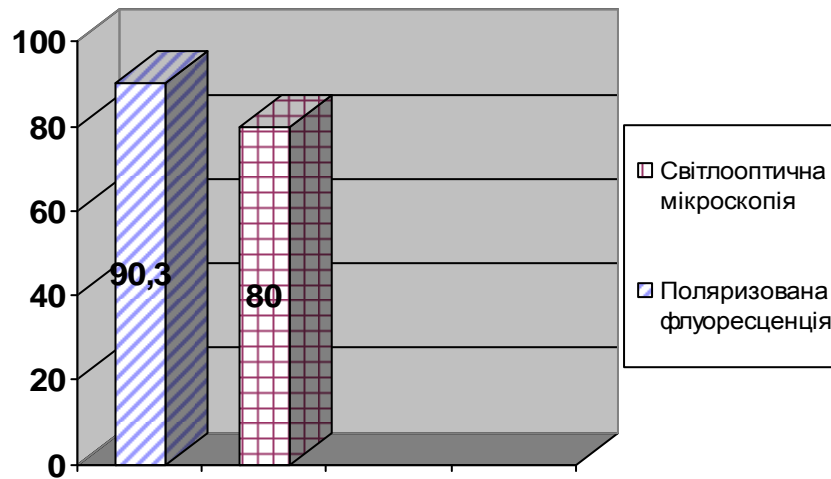


Рис. 1. Ефективність різних методів виявлення лямблій у дуоденальному вмісті (у %)

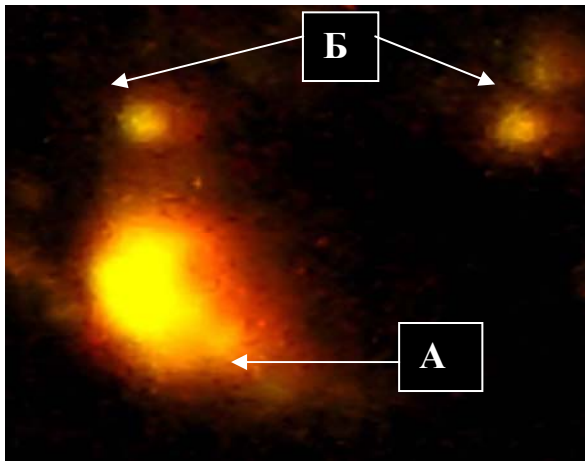


Рис. 2. Світіння вегетативних (А) і цистних (Б) форм лямблій у дуоденальному вмісті хворої В. О., 38 р. діагноз: хронічний алергічний контактний дерматит, супутній лямбліоз. Мікроскоп ЛЮМАМ Р 8. Ок  $\times 10$ , об  $\times 9$

лямблій цей показник є на порядок вищим. Саме цей факт набирає ознаки специфічності при паразитологічному дослідженні матеріалу на вміст лямблій: навіть при повному блокуванні поляризаційними фільтрами – поляризатором і аналізатором – проходження фотонів первинного світлового потоку, коли відбувається гасіння флуоресценції інших мікрооб'єктів, зокрема лейкоцитів, яскраве світіння клітин лямблій на будь-якому етапі життєвого циклу вирізняється особливо виразно (рис. 2).

Іншою характерною відмінністю цитоломінесцентного паразитологічного аналізу є залежність інтенсивності світіння лямблій у поляризованому світлі від місця знаходження паразита на момент діагностичного зондування (рис. 3). Так, найвищий рівень інтенсивності світіння притаманний лямбліям із порції А, взятий нами за 100 %, тоді як найнижчий встановлено в лямблій порції С – 71,6 $\pm$ 5,9 %. Проміжний рівень інтенсивності флуоресценції, а саме 82,7 $\pm$ 5,1 % мав місце при дослідженні жовчі порції В (p<0,05). Та-

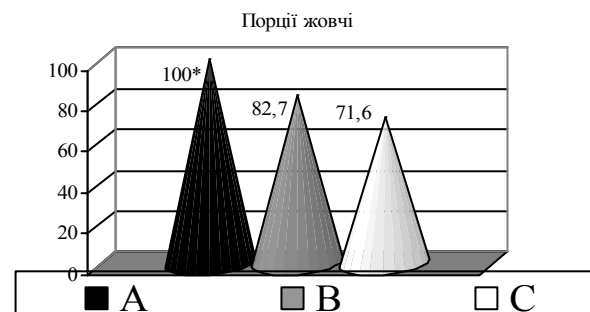


Рис. 3. Залежність інтенсивності флуоресценції лямблій від їх локалізації в порціях жовчі (А, В, С) хворих на лямбліоз

кий розподіл рівнів інтенсивності світіння лямблій відповідає рівням біоенергетики клітин паразитів із різних порцій жовчі й, очевидно, є відображенням адаптації клітин паразитів до несприятливих для них змін умов мікрооточення, зокрема компонентів жовчі хворих.

Таким чином, на відміну від традиційного світлооптичного мікроскопічного паразитологічного методу, обмеженого можливістю виявлення лише вегетативних форм та цист лямблій у порціях жовчі, отриманих під час діагностичного зондування, цитоломінесцентний метод дослідження живих паразитів характеризується винятковою чутливістю та інформативністю, оскільки виявляє рівень біоенергетичних процесів у клітинах паразитів на різних етапах і фазах паразитування в організмі людини і поза його межами. До того ж, особливості спектрального складу поляризованої флуоресценції клітини одноклітинного живого паразита відображають біоенергетику клітини залежно від місця дислокації, а отже, надають цінну інформацію про особливості перебування паразита в конкретний період часу з можливістю прогнозування подальшого перебігу паразитозу.

#### Висновки

1. Завдяки діагностичним можливостям поляризованої флуоресценції в окремих порціях

жовчі додатково можна виявити лямблій, які не визначалися світлооптичною мікроскопією.

2. Розподіл паразитів із різних порцій жовчі за особливостями спектрального складу випромінювання їх флуоресценції в поляризованому світлі відображає зв'язок внутрішньоклітинної біоенергетики паразитів з умовами їх перебування в організмі хворого.

#### Література

1. Шкільна М.І. Гіардіаз (лямбліоз): особливості епідеміології збудника та паразитарної інвазії на сучасному етапі: матеріали науково-практичної конференції [„Актуальні проблеми екології мікроорганізмів”] / М.І.Шкільна. – Тернопіль, 2007. – С. 77-79.
2. Жевандров Н.Д. Поляризация света / Н.Д. Жевандров. – М.: Наука, 1969. – С. 125-140.
3. Уильямс З.В. Физическая химия для биологов / Пер. с англ. / З.В. Уильямс, Х. Уильямс. – М.: Мир, 1976. – С. 432-447.
4. Varma R. GPI-anchored proteins are organized in submicron domains at the cell surface / R. Varma, S. Mayor // Nature. – 1998. – Vol. 394. – P. 798-801.
5. Шкільна М.І. Біофізичні засади клінічно-лабораторної інформативності поляризаційної флуоресценції лямблій / Розвиток наукових досліджень 2007: матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції. 28-28 листопада 2007 / М.І. Шкільна, В.В. Дем'яненко. – Полтава: ІнтерГрафіка, 2007. – Т. 5. – С. 77-78.
6. Карнаухов В.Н. Люминесцентный спектральный анализ клетки / В.Н. Карнаухов. – М.: Наука, 1978. – 209 с.
7. Пат.29303 У. Спосіб діагностичного визначення лямблій / Андрейчин М.А., Шкільна М.І. – № u200709882; заявл. 03.09.2007; опубл. 10.01.2008. – Бюл. № 1.

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ЛЯМБЛИОЗА ПРИ ПОМОЩИ СВЕТЛООПТИЧЕСКОЙ МИКРОСКОПИИ И ПОЛЯРИЗОВАННОЙ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ

*Е.В. Покрышко, М.И. Шкільна, В.В. Дем'яненко*

**Резюме.** Учитывая принадлежность макромолекулярных структур одноклеточных паразитов *Lamblia intestinalis* (*Giardia intestinalis*) к оптически активным веществам со свойствами жидких кристаллов, в статье на фактическом материале приведены методические и методологические преимущества диагностического цитолуминесцентного паразитологического анализа, основанного на принципе поляризованной флуоресценции.

**Ключевые слова:** лямблиоз, дуоденальное зондирование, люминесцентная микроскопия, поляризованная флуоресценция, спектральный анализ.

### A COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF THE METHODS OF DIAGNOSING GIRARDIASIS BY MEANS OF LIGHT OPTICAL MICROSCOPY AND POLARIZED FLUORESCENCE

*O.V. Pokryshko, M.I. Shkil'na, V.V. Demianenko*

**Abstract.** Taking into consideration the belonging of the macromolecular structures of unicellular parasites of *Lamblia intestinalis* (*Giardia intestinalis*) to the optically active matters with liquid crystal properties, some methodical and methodological advantages of the diagnostic luminescent parasitological analysis based on the principles of polarization fluorescence are presented in the paper based on the factual material.

**Key words:** girardiasis, duodenal sounding, luminescent microscopy, polarization fluorescence, spectrum analysis.

SHEE "I.Ya.Horbachevs'kyi State Medical University" (Ternopil')

Рецензент – проф. С.Є. Дейнека

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 198-200

Надійшла до редакції 10.01.2012 року



# Дискусійні статті

УДК 616.314-089

*А.Н. Чуйко, Р.А. Левандовский\*, А.Б. Беликов\*, И.А. Шинчуковский\*\*, Р.С. Алымбаев\*\*\**

## ГЛОССАРИЙ ОСНОВНЫХ ПОНЯТИЙ, ТЕРМИНОВ, ОПРЕДЕЛЕНИЙ И ЗАВИСИМОСТЕЙ В БИОМЕХАНИКЕ ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ И СТОМАТОЛОГИИ

\* Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

\*\* Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

\*\*\* Киргизская государственная медицинская академия

**Резюме.** На основе анализа источников литературы составлен глоссарий основных понятий, терминов, определений и зависимостей в биомеханике применительно к челюстно-лицевой хирургии и стоматологии.

Глоссарий позволил специалистам разных направлений провести согласование позиций и успешно сотрудничать при разработке таких сложных конструкций,

требующих глубокого биомеханического анализа, как мостовидные протезы на имплантатах, включая субпериостальные имплантаты, условно-съемные протезы, пострезекционные протезы для верхней челюсти.

**Ключевые слова:** глоссарий, понятия, термины, определения, зависимости, биомеханика, имплантология, челюстно-лицевая хирургия, стоматология.

**Введение.** Биомеханика в современном виде – это сравнительно новая наука, находящаяся на стыке последних достижений биологии, медицины и механики. Она характеризуется применением основных принципов механики к живым организмам. Современная биомеханика базируется на комплексном использовании медицинских дисциплин (в зависимости от специализации) и результатов и возможностей научно-технических дисциплин: теоретическая механика, сопротивление материалов, теория упругости, детали машин, метод конечного элемента и пр., с использованием компьютерной томографии не только для диагностики, но и для 3D моделирования с последующим конечно-элементным анализом.

При решении конкретных задач, с биомеханическим анализом, специалисты разных медицинских направлений: челюстно-лицевые хирурги, ортопеды, имплантологи, ортодонты и пр. должны общаться с профессиональными механиками, программистами, расчетчиками и др., если не на одном языке, то хотя бы на языке, позволяющем понимать друг друга и быстро принимать адекватные решения. В развитие этого положения, перед изложением содержания основных терминов и понятий в биомеханике, сделаем два замечания:

Во-первых, и на наш взгляд, «О терминах не спорят, о них договариваются» (Рене Декар).

Во-вторых, так как биомеханика является интегрирующей дисциплиной, использующей достижения разных наук, термины, принадлежащие медицинским наукам, следует называть и трактовать так, как это принято в медицине, а соответственно термины, отражающие механические понятия – так как это исторически сложилось в механике.

Важность этого замечания проиллюстрируем на простом примере. В переводе на русский язык замечательной книги К.Е. Миша «Ортопеди-

ческое лечение с опорой на дентальные имплантаты» [8] допущены, на наш взгляд, досадные отклонения от общепринятой в русскоязычной технической литературе терминологии. Английское слово stress обычно переводится не как стресс, а как напряжение. Тем более нельзя под ним понимать и силу и деформацию. Это же относится и к переводу термина модуль упругости, который переведен, как модуль эластичности. Слово эластичность, в русском языке ближе понятию податливость, а не понятию упругость. Ведь чем больше модуль упругости, тем выше жесткость материала, а податливость соответственно ниже [14].

Предложенный ниже Глоссарий позволил соавторам статьи – специалистам разных направлений успешно сотрудничать при разработке таких сложных конструкций, требующих глубокого биомеханического анализа, как мостовидные протезы на имплантатах, включая субпериостальные имплантаты, условно-съемные протезы, пострезекционные протезы для верхней челюсти и т.д.

### Основные понятия, термины, определения и зависимости в биомеханике

Приводимый ниже Глоссарий основных терминов и понятий в биомеханике составлен не в алфавитном порядке, а с соблюдением, по возможности, принципа от общего к частному с сохранением логических взаимосвязей между различными понятиями в соответствии с темой исследований проводимых соавторами.

Приведем вначале несколько определений термина **биомеханика** из наиболее авторитетных изданий, расположив их в хронологическом порядке.

В Большой советской энциклопедии [2] дается такое определение:

«**БИОМЕХАНИКА** (от био... и механика) раздел биофизики, изучающий механические

свойства живых тканей, органов и организма в целом, а также происходящие в них механические явления... Обычно термин «Б.» применяют к учению о движениях человека и животных». Эта цитата из Большой советской энциклопедии показывает, что до недавнего времени (середина 20 в.) большинство исследователей трактовали задачи биомеханики в основном, как науку о движениях и возникающих усилиях.

Однако, выявление только усилий, возникающих в зубочелюстной системе при выполнении одной из основных функций – участия в акте жевания, методами классической биомеханики, явно недостаточно. Для подтверждения этого положения приведем цитату – известного в Европе биомеханика академика Г. Бранкова [3]. «Под влиянием механических воздействий (природных и искусственных) в биологических тканях, органах и системах появляется механическое движение, распространяются волны, возникают деформации и напряжения.

Физиологическая реакция на эти факторы зависит от механических свойств биологических тканей и жидкостей. Знать, как меняются эти реакции и свойства в тканях и органах, очень важно для профилактики, защиты организма, для применения искусственных органов и тканей, а также для понимания их физиологии и патологии».

Даже наиболее авторитетные ученые-стоматологи трактовали задачи биомеханики в стоматологии достаточно узко [4]: «Биомеханика – наука о движениях человека и животных. ... Изучение движений нижней челюсти дает возможность составить представление об их норме. Это в свою очередь позволяет выявить нарушения и влияние их на деятельность мышц, суставов, смыкание зубов и состояние пародонта».

В тоже время современные возможности биомеханики, в том числе применительно к челюстно-лицевой хирургии (ЧЛХ) и стоматологии, с использованием компьютерных технологий, значительно расширяются. Особая роль принадлежит прочностному анализу на основе конечно-элементного моделирования, который позволяет исследовать напряженно-деформированное состояние (НДС) любой структуры в норме, а затем при различных патологиях, методах лечения, типах реконструкции и т.п.

Определение, более соответствующее современному уровню развития науки, содержится в работе [5]: «Биомеханика – это применение принципов механики (наука о движении тел) к биологическим системам. Это многообразная наука, которая включает в себя внешние воздействия приложенных сил, анализ напряжений – внутренние действия приложенных сил, механические свойства, механику жидкостей и механизмы теплопередачи».

Таким образом, биомеханика, как научная дисциплина, в литературе имеет различные определения, по которым, частично, можно судить об основных этапах ее развития. Достаточно емкое,

на наш взгляд, определение дано в [10], которое мы и положим в начало предлагаемого глоссария.

**Биомеханика** (от био... и механика), изучает механические свойства живых тканей, органов и организма в целом, а также происходящие в них механические явления (при движениях, дыхании и т.д.).

**Предварительный биомеханический анализ** – проводится схематически, на основе традиционных подходов и расчетных зависимостей теоретической механики, сопротивления материалов, деталей машин и др. с использованием, как правило, канонических моделей [13, 14].

**Глубокий биомеханический анализ** – исследование напряженно-деформированного состояния (НДС) любой структурной составляющей организма на основе, как правило, метода конечных элементов, построенного с использованием зависимостей теории упругости и ее специальных разделов [13, 14].

**Компьютерная томография (СТ)** позволяет получать прижизненные изображения тканевых структур на основании изучения степени поглощения рентгеновского излучения в исследуемой области. Принцип метода заключается в том, что исследуемый объект послойно просвечивается рентгеновским лучом в различных направлениях при движении рентгеновской трубки вокруг него. Не поглощенная часть излучения регистрируется с помощью специальных детекторов, сигналы от которых поступают в вычислительную систему (ЭВМ). После математической обработки полученных сигналов на ЭВМ строится изображение исследуемого слоя («срезы») на матрице [12].

**3D изображение (репрезентация)** – трехмерное изображение объекта (модели) исследования, построенное по данным компьютерной томографии.

**MIMICS (Materialises Interactive Medical Image Control System)** – интерактивный программный пакет для визуализации и сегментации изображений, полученных томографией (КТ, микроКТ, МРТ и др.) и 3D изображение объектов [16]. Пакет предоставляет пользователю широкий набор функций по преобразованию наборов изображений в 3D объекты и подготовке этих объектов для различных областей применения. MIMICS связывает томографические изображения и:

- быстрое прототипирование;
- визуализацию;
- анализ методом конечных элементов;
- вычислительную гидродинамику;
- системы автоматизированного проектирования;
- моделирование хирургических операций и шаблонов;
- анализ пористых структур.

Твердотельное моделирование – термин современных компьютерных технологий - систем CAD/CAM/CAE. CAD (Computer Aided Design) – компьютерный дизайн или компьютерное конс-

трирование; САМ (Computer Aided Mechanics) – компьютерная помощь в производстве, включая передачу информации в центр изготовления изделия; САЕ (Computer Aided Engineering) – компьютерная помощь в инженерных расчетах, как правило, на базе метода конечных элементов (МКЭ). Твердотельная модель – объект с конкретными физико-механическими свойствами и геометрическими параметрами.

**CAD-CAM технологии и лазерная стереолитография** – методы диагностики, планирования (моделирования) и изготовления, которые позволяют получать биологические дубликаты анатомических образований (объектов) путем использования современных компьютерных томографов и программ обработки данных. Суть метода заключается в том, что на основе смоделированной компьютером трехмерной модели, которая базируется на данных СТ, лазер, соединенный с компьютером, избирательно полимеризует (сканирует) участки заготовки (модели). В результате такой технологии получают детальную репродукцию черепа (челюсти, фрагмента) пациента с отображением мельчайших анатомических деталей. Достоинствами метода является возможность планирования операции до оперативного вмешательства, возможность локализации анатомических образований с их дальнейшей визуализацией [12].

**Метод конечных элементов (МКЭ)** в настоящее время является стандартом при решении задач механики твердого тела посредством численных алгоритмов [1]. Метод обладает возможностью создавать модели любой геометрической сложности с заданной точностью. Он позволяет вводить материалы с геометрической и физической нелинейностью, в том числе и с гиперупругостью, а также исследовать контактные напряжения, динамические и температурные напряжения, конструкции с трещинами и т. п.

МКЭ занял лидирующее положение благодаря возможности моделировать широкий круг объектов и явлений. Абсолютное большинство конструктивных элементов, узлов и конструкций, изготовленных из самых разнообразных материалов, имеющих различную природу, могут быть рассчитаны посредством МКЭ.

**Хирургия** (греч. cheirurgia, от cheir – рука и ergon – работа), отрасль медицины и ветеринарии, изучающая заболевания, основным методом лечения которых – операции (кровавые, т.е. связанные с рассечением и иссечением тканей, и бескровные – вправление вывиха, катетеризация и пр.) [10].

**Челюстно-лицевая хирургия и хирургическая стоматология** – самостоятельная клиническая дисциплина, изучающая хирургические заболевания костей лицевого скелета, зубов, органов полости рта, лица и шеи.

**Имплантология** – наука о замене тканей и инкапсуляцию инородных тел, фундаментом которой современное представление о реакции ор-

ганизма на введение имплантатов, понимание процессов регенерации [9].

**Имплантология стоматологическая** – раздел стоматологии, который решает проблемы восстановления дефектов зубного ряда ортопедическими конструкциями с опорами на имплантаты [9].

**Имплантация субпериостальная** – поднадкостничная; на первом этапе снимают оттиск с кости и изготавливают индивидуальный имплантат, который на втором этапе ставят под слизисто-надкостничный лоскут [11].

**Имплантология челюстно-лицевая** – раздел стоматологической имплантологии, который решает проблемы восстановления дефектов лица и челюстей с помощью имплантатов [9].

**Имплантат** (D.F.Williams, R.Roaf, 1973): 1) Предмет с небиологического материала, введенный в ткани организма для выполнения определенной функции в течение длительного времени; 2) специальное устройство, которое служит искусственной опорой зубному, челюстному, лицевому протезу или используется при пластике альвеолярного гребня [9].

**Имплантат винтовой** (screw implant) – пространственная форма дентальных имплантатов; выпускается с разным диаметром внутрикостной (опорной) части (от 2,9 до 6 мм), разной длины (от 5 до 18 мм), с разными видами резьбы [9].

**Имплантат пластинчатый** – внутрикостная (опорная) часть представляет собой пластинку, которая имеет особую форму и вживляется в челюсть.

Сформулированы требования к структуре поверхности пластиночных и цилиндрических имплантатов для лучшей остеоинтеграции:

- текстурированную поверхность для лучшей сопротивляемости смещениям;
- общий рельеф в виде "змейки" или гофрированной пластинки для той же цели;
- пористая структура или отверстия для прорастания костной ткани.

**Имплантат субпериостальный** (СИ, имплантат поднадкостничный, subperiosteal implant) – представляет собой индивидуальную литую жесткую конструкцию. Эндооссальная поверхность субпериостального имплантата должна точно лежать на поверхности челюстной кости, обеспечивая хорошую первичную фиксацию. Надкостничная поверхность субпериостального имплантата должна иметь выпуклую поверхность, которая не травмирует мягкие ткани при функционировании зафиксированного мостовидного протеза [11].

С позиции строительной механики субпериостальные имплантаты – это **пространственные рамы**.

Головка и шейка имплантатов практически имеет идентичную конструкцию и назначение. Принципиально имплантаты отличаются конструкцией внутрикостной (опорной) части – винтовая цилиндрическая (или коническая), пластинчатая, ленточная.

**Головка имплантата** – это стержень, элемент который работает и рассчитывается на сжатие и изгиб [14].

**Мостовидный протез** – устройство для передачи жевательной нагрузки на опорные зубы (при неполном зубном ряде) или имплантаты.

С точки зрения механики (сопротивления материалов, строительной механики) корпус мостовидного протеза – это балка переменной жесткости, лежащая на промежуточных упругих опорах в виде опорных зубов или имплантатов.

**Кламмер** – устройство для механической фиксации протезов, используя естественные зубы и дентальные имплантаты [4].

**Кортикальная фиксация имплантатов** – фиксирование эндооссальной части дентального имплантата между кортикальными пластинками челюстных костей [18, 19, 20]

**Монокортикальная фиксация** – фиксация за вершину кортикальной пластинки альвеолярного отростка или тела челюсти, остальные эндооссальные части имплантата находятся в губчатой части кости, но не достигают противоположной кортикальной пластинки, как при бикортикальной фиксации [20].

**Бикортикальная фиксация** – предусматривает установление винтовых имплантатов в зону верхнего и нижнего компактного слоя челюстных костей [18, 19].

**Трескортикальная** – значит тройной его контакт с компактной пластинкой челюстной кости, как в случае бикортикальной фиксации плюс контакт с оральной или вестибулярной пластинкой кости, но обычно значительная его часть будет контактировать с губчатой костью [20].

**Кватрортикальная** – имеется в виду его контакт с кортикальными пластинками вершин альвеолярных отростков челюстей, с их оральной и вестибулярной кортикальной пластинкой, а также кортикальной пластинкой носа на верхней челюсти и нижней компактной пластинки на нижней челюсти [20].

**Панкортикальная** – эндооссальный зубной имплантат фиксируется только в компактном слое челюсти [20].

**Денто-импланто-альвеолярный кламмер или атачмен** – это приспособление, применяющееся для фиксации условно-съёмных, пластиночных, полных, покрывных, частично-съёмных, бюгельных, пострезекционных протезов [6].

**Индивидуальный ключ зубного протеза** – индивидуальное устройство для снятия условно-съёмных, покрывных, частичных съёмных, бюгельных, пострезекционных протезов. Применяется преимущественно, если в качестве опор используются дентальные имплантаты. Рекомендовано и в случае с естественными опорными зубами [7].

**Интеллектуальный зубной протез** – протез, который активно реагирует на изменения, происходящие вокруг опорных зубов или имплантатов в процессе его функционирования при этом, не

ухудшая их состояния и не теряя со временем своих эксплуатационных характеристик [21].

**Балка** – это элемент, который работает и рассчитывается на сдвиг и изгиб.

**Рама** – это совокупность жестко соединенных в узлах балок.

**Сопротивление материалов** – наука о прочности и деформируемости элементов сооружений и деталей машин [10].

Строительная механика занимается разработкой методов статических и динамических расчетов сооружений на прочность, жесткость и устойчивость.

Статика сооружений изучает их работу при статическом действии нагрузки – медленном ее приложении в определенный конечный промежуток времени. При динамическом действии нагрузки, меняющейся во времени, учитываются динамические эффекты нагрузки и вводятся в рассмотрение силы инерции.

Задачи строительной механики состоят в разработке рациональных методов определения усилий в сооружениях и их перемещений; методов расчета сооружений на прочность, жесткость и устойчивость, а также в установлении наиболее выгодных форм сооружений, удовлетворяющих требованиям экономичности.

Прочность, способность материала сопротивляться разрушению, а также необратимому изменению формы (пластичной деформации) при действии внеш. нагрузок, в узком смысле – только сопротивление разрушению [10].

Условие прочности. Одним из основных соотношений при «глубоком биомеханическом анализе» [14] является условие прочности, которое формулируется достаточно четко и просто: необходимо определить действующие напряжения  $\sigma$  и сравнить их с допускаемыми  $\sigma_u$  (разрушающими, индекс “u” от английского слова ultimate - предельный), т.е. проверить справедливость неравенства

Сила (F)

Напряжение ( $\sigma$ ) = ----  $\leq$  Разрушающее напряжение ( $\sigma_u$ ). (1)

Площадь (A)

Основной смысл этого неравенства – действующие напряжения не должны превышать значения разрушающего (травмирующего) напряжения для каждой структурной составляющей зубо-челюстного сегмента (ЗЧС).

Обе величины, входящие в это неравенство, являются как бы двумя сторонами одной медали. С одной стороны, необходимо постоянно совершенствовать методы определения действующих напряжений – добиваться максимальной корректности расчетной схемы: геометрических размеров, механических свойств структурных составляющих (например, учета физической нелинейности – пластичности костных тканей или гиперупругости мягких тканей, методов расчета) и т.п. С другой стороны, необходимо постоянное

пополнение базы данных разрушающих напряжений, которые могут быть получены, в основном, экспериментальным путем, как при патолого-анатомических исследованиях, так и живых тканей в зависимости от пола, возраста, типа заболевания и пр. Кроме того, устанавливать для костных тканей показатели типа разрушающие (допускаемые) напряжения, как в металлах, не совсем информативно. Здесь более продуктивно ввести показатель травмирующие напряжения костной и мягкой ткани [14].

Для учета одновременно всех компонентов поля напряжений – и нормальных, и касательных применяют так называемые эквивалентные напряжения (напряжения по Мизесу). Напряжения по Мизесу рассчитываются по известной формуле

$$\sigma_M = \sqrt{0,5[(\sigma_x - \sigma_y)^2 + (\sigma_y - \sigma_z)^2 + (\sigma_z - \sigma_x)^2 + 6(\tau_{xy}^2 + \tau_{yz}^2 + \tau_{zx}^2)]} \quad (2)$$

и характеризуют общее напряженное состояние в точке. Современные программы, реализующие метод конечного элемента (МКЭ), рассчитывают эквивалентное напряжение в автоматическом режиме.

В формуле (2) через  $\sigma$  и  $\tau$  обозначены соответственно нормальные и касательные напряжения, а индексы при них – направления действия напряжений вдоль осей  $x$ ,  $y$  и  $z$ .

Соотношение (1) позволяют решить следующие практически важные задачи, возникающие при биомеханическом анализе:

1. Произвести проверочный расчет конструкции, т.е. при заданной нагрузке и размерах поперечного сечения элементов определить наибольшие напряжения  $\sigma_M$  и сравнить их с травмирующими, т.е.

$$\sigma_M \leq \sigma_T, \quad (3)$$

где  $\sigma_M$  – действующие или эквивалентные напряжения (напряжения по Мизесу);

$\sigma_T$  – травмирующие напряжения для кости (предел текучести или предел усталостной прочности для металлов).

Напряжения по Мизесу (эквивалентные), определяемые по формуле (3), по своему механическому смыслу предполагают сравнение полученной величины с пределом текучести материала. Поэтому травмирующие напряжения и предел текучести, идентичные понятия.

Очень удобным при анализе является использование коэффициента запаса прочности  $k$ , вычисляемого как отношение величин, входящих в соотношения (1) и (3)

$$k = \frac{\sigma_T}{\sigma_M}. \quad (4)$$

Легко увидеть, что при  $k > 1$  условие прочности (1) или (3) удовлетворяется, при  $k < 1$ , условие прочности не удовлетворяется и необходимо либо уменьшать нагрузку, либо увеличивать пло-

щадь поперечного сечения элемента, либо повысить прочность материала.

2. Произвести проектировочный расчет элемента системы, т.е. при известной максимальной нагрузке и травмирующем напряжении определить размеры поперечного сечения

$$A \geq \frac{F_{\max}}{\sigma_T}, \quad (5)$$

3. Определить допускаемую нагрузку при известной площади поперечного сечения и прочности материала

$$F_{\text{дон}} \leq A \cdot \sigma_T, \quad (6)$$

Какая из задач должна решаться, зависит от стадии подготовки или проведения операции, конкретного клинического случая и наличия исходных данных.

При биомеханическом исследовании, исходя из условия прочности (1) возникает триединая задача, которую условно можно выразить в виде трех взаимосвязанных понятий: НАГРУЗКА – СВОЙСТВА КОСТНЫХ ТКАНЕЙ (КОНСТРУКЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ) – РАССЧЕТНАЯ МОДЕЛЬ (КОНСТРУКЦИЯ) АНАЛИЗИРУЕМОГО ЭЛЕМЕНТА.

НАГРУЗКА – необходимо знать нагрузку для конкретного пациента в норме, при наличии заболевания и после реконструкции, например, установления мостовидного протеза, имплантата, элемента фиксации и т.п. Очевидно, без гнатодинамометрии такие данные получить невозможно.

СВОЙСТВА КОСТНЫХ ТКАНЕЙ (КОНСТРУКЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ) – если мы не знаем количественных механических (прочностных) характеристик кости (конструкционных материалов) конкретного пациента, то все наши рассуждения будут носить качественный характер – нужно больше, нужно меньше.

Программа MIMICS [16] позволяет определить основные механические характеристики мягких и костных тканей фактически в режиме *in vivo*, по эмпирическим формулам, зависящим от типа рассматриваемой ткани. Для компактной кости *Femur* рекомендуются следующие формулы.

Для определения плотности  $\rho$  или *DN* (*Density*)

$$DN = -13,4 + 1017 \cdot GV, \quad (7)$$

где *GV* (*Grey Values*) – значения серого на томограмме.

Значение модуля упругости *E* вычисляется по формуле

$$E = -388,8 + 5925 \cdot DN. \quad (8)$$

Результаты расчетов по этим формулам во всем диапазоне значений серого приведены на рис.1 – штрихпунктирная линия.

Здесь же приведены значения модуля упругости и предела прочности по другим литературным источникам [17]. Как видим, при плотности

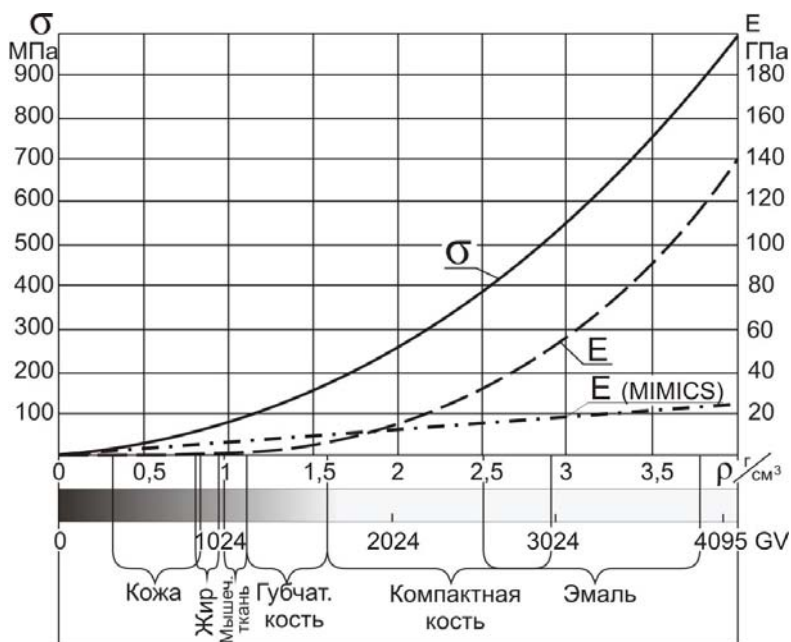


Рис.1. Значения модуля упругости (по разным источникам), предела прочности и плотности тканей в зависимости от оттенков серого

кости  $\rho$  около  $1,8 \text{ г/см}^3$  эти кривые пересекаются, т.е. значения совпадают.

**РАСЧЕТНАЯ МОДЕЛЬ (КОНСТРУКЦИЯ) АНАЛИЗИРУЕМОГО ЭЛЕМЕНТА** – это собственно и есть построение модели и ее рационализация в соответствии с поставленными функциональными задачами. Следует всегда иметь в виду, что модель может дать только те результаты, которые предусмотрены в ее функционировании.

Представляя это условие в виде треугольника, можно, определить любую из вершин треугольника при известных значениях двух других. Эти три взаимосвязанных понятия, возникающие при биомеханическом анализе, фактически отражают «условие прочности», математическая и механическая суть которого определена соотношениями (1) или (3).

Деформацией называют изменение формы и/или размера элемента системы под действием внешних сил.

Необходимо различать деформации: растяжения (сжатия) – для стержня (зуба, имплантата, элемента ортодонтической дуги); сдвига и изгиба – для балки (зуба, мостовидного протеза, имплантата, элемента ортодонтической дуги); кручения – для вала (зуба, мостовидного протеза, имплантата, элемента ортодонтической дуги). Один и тот же элемент системы, находясь в сложном напряженном состоянии, может одновременно испытывать разные деформации.

Для однородного стержня при растяжении (сжатии) деформация определяется по простейшей формуле

$$\varepsilon = \frac{l_k - l}{l}, \quad (9)$$

где  $l$ ,  $l_k$  – начальная и конечная длина образца.

Закон Гука – линейные деформации прямо пропорциональны нормальным напряжениям. Коэффициентом пропорциональности служит величина  $1/E$ , т.е. закон Гука следует формуле  $\varepsilon = \sigma/E$ .

Ограничение свойств мягких и костных тканей рамками закона Гука недостаточно. Закон Гука для костных тканей следует рассматривать как первое приближение, вводя при необходимости физическую и геометрическую нелинейность, гиперупругость и т.д.

Термины «жевательная нагрузка», «усилие» являются наиболее употребительными в повседневной практической деятельности стоматологов таких специальностей, как ортопедия, имплантология, ортодонтия и др. Отсюда возникает необходимость системного изложения этих вопросов, тем более что понятие «сила» в механике, а понятия «напряжение» и «деформация» в сопротивлении материалов и теории упругости являются основными, первичными понятиями. Последовательно, базируясь на основных зависимостях теоретической механики и сопротивления материалов, эти понятия рассмотрены в [14].

Сила - величина, являющаяся количественной мерой механического взаимодействия материальных тел [14].

Сила является величиной векторной. Ее действие на тело определяется: 1) численной величиной или модулем силы, 2) направлением силы, 3) точкой приложения силы. Сила обычно изображается отрезком со стрелкой. Однако, сил в виде черных и жирных стрелок (так принято изображать векторные величины) в природе практически не существует. Так их изображают для удобства восприятия и анализа. Поэтому в сопротивлении материалов и теории упругости широко используется принцип Сен-Венана, который гласит: «В точках тела достаточно удаленных от мест приложения нагрузок, внутренние силы весьма

мало зависят от конкретного способа приложения этих нагрузок». Этот принцип позволяет производить замену одной системы сил другой системой, статически эквивалентной, что может упростить расчет. Например, при расчете зубочелюстного сегмента вдали от зоны окклюзионного контакта, можно фактическую нагрузку от соприкасающихся зубов, распределенную по некоторому закону (определить который обычными методами довольно сложно), заменить сосредоточенной (равнодействующей) силой. Но именно в зоне контакта зубов такую замену делать нельзя и необходимо решать классическую контактную задачу [14].

В сопротивлении материалов, для удобства анализа, вводится понятие внутренняя сила (силовой фактор). Различают продольную силу  $N_z$ , поперечные силы  $Q_x$  и  $Q_y$ , крутящий момент  $M_z$ , изгибающие моменты  $M_x$  и  $M_y$ . Индексы при силовых факторах соответствуют осям координат, относительно которых действует соответствующий фактор. Численная величина внутренней силы находится из условия равновесия, т.е. ее величина равна сумме всех внешних сил, расположенных по одну сторону от рассматриваемого сечения. В дальнейшем мы, с целью упрощения, также как и в теории упругости, будем считать, что условие равновесия удовлетворено, и внутренний силовой фактор выражен через внешнюю силу.

*Напряжение* – внутренняя сила, приходящаяся на единицу площади в данной точке данного сечения. Единица измерения напряжения – Паскаль,  $H/m^2 = Pa$  ( $H/mm^2 = MPa$ ).

*Предел пропорциональности* ( $s_{пр}$ ) – напряжение, характеризующее конец участка, когда деформации растут пропорционально напряжениям.

*Предел упругости* ( $s_y$ ) – напряжение, при котором материал сохраняет свои упругие свойства (т.е. при разгрузке образец восстанавливает свою первоначальную форму и размеры).

*Предел текучести* ( $s_T$ ) – соответствуют напряжению, когда деформации начинают расти практически без увеличения нагрузки.

*Предел прочности* (временное сопротивление,  $s_b$ ) – напряжение, соответствующее разрушению образца.

*Предел усталостной прочности* – напряжение разрушения образца при заданном количестве циклов ( $s_{-1}$  – при симметричном цикле;  $s_0$  – при пульсирующем цикле).

Все приведенные выше характеристики для металлов являются классическими (обязательными) и содержатся в справочниках. При более глубоком анализе используются и другие характеристики: показатели пластичности и ползучести, выносливости, вязкоупругости и т.п.

*Травмирующее напряжение* – напряжение, приводящее к необратимым явлениям в мягких и костных тканях (процессы атрофии, резорбции и т.п.) [14].

Напряженно-деформированное состояние (НДС) – определение напряжений и деформаций

(перемещения являются функцией от деформаций) во всех точках исследуемой системы.

*Жесткость* – характеристика элемента конструкции, определяющая его способность сопротивляться деформации (растяжению, изгибу, кручению и т.д.); зависит от геометрических характеристик сечения и физических свойств материала (модулей упругости) [10].

Таким образом, жесткость – понятие многоуровневое, комплексное. Следует различать жесткость материала, жесткость сечения элемента и жесткость конструкции (определяется коэффициентом жесткости).

Жесткость материала определяется модулем упругости материала  $E$  (модулем сдвига  $G$ ). Размерности модуля упругости  $H/mm^2$  (МПа). Например, так как модуль упругости хромокобальтового сплава в два раза выше, чем у титана, то и конструкция из ХКС, при прочих равных параметрах, будет в два раза жестче, т.е. может быть более «ажурной» [11].

Жесткость сечения элемента определяется произведением его геометрической характеристики (площади  $A$  при сжатии (растяжении) или момента инерции  $J$  ( $J_k$  – полярный момент инерции поперечного сечения при кручении) при изгибе) на модуль упругости  $E$  ( $G$ ).

Произведение  $EA$  – представляет собой и называется жесткостью стержня на растяжение (сжатие).

Произведение  $EJ$  – жесткость элемента (балки) на изгиб.

Произведение  $GJ_k$  – жесткость элемента (вала) на кручение.

Для прямоугольного сечения (с размерами  $b$  – ширина и  $h$  – высота) площадь поперечного сечения, момент инерции при изгибе и момент инерции при кручении, определяются по формулам:

$$A = bh, \quad J = \frac{bh^3}{12}, \quad J_k = \frac{bh(h^2 + b^2)}{12}. \quad (10)$$

Для круглого сечения диаметром  $d$ , площадь поперечного сечения, момент инерции при изгибе и момент инерции при кручении, определяются по формулам

$$A = \frac{\pi d^2}{4}, \quad J = \frac{\pi \cdot d^4}{64} \quad \text{и} \quad J_k = \frac{\pi \cdot d^4}{32}. \quad (11)$$

Таким образом, для поперечного сечения любого элемента (ленты СИ) близкого к прямоугольному его жесткость при изгибе прямо пропорциональна модулю упругости  $E$  и ширине  $b$  и пропорциональна высоте  $h$  в кубе, т.е. увеличение толщины в два раза приводит к увеличению жесткости на изгиб в 8 раз и т.д.

Жесткость элемента конструкции определяется видом нагружения (растяжение – сжатие, изгиб, кручение и т.д.), жесткостью поперечного сечения, линейными размерами элемента и граничными условиями, а оценивается коэффициентом жесткости  $k$ .

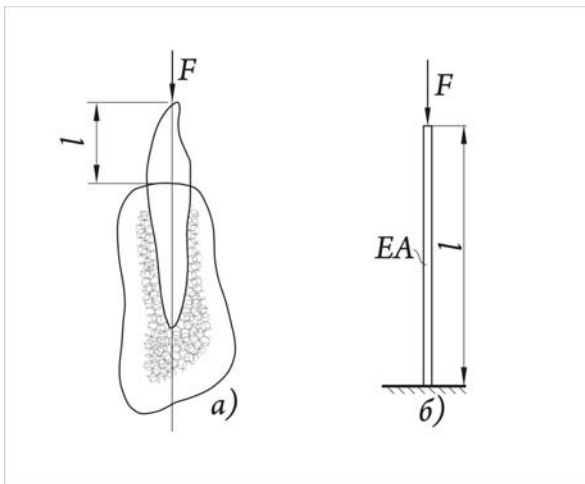


Рис. 2. Расчетная схема при действии только продольной силы на отдельно взятый зуб (а), простой цилиндрический имплантат (б)

Коэффициент жесткости имеет размерность Н/мм и показывает, какая сила вызовет перемещение равное 1 мм, а коэффициент податливости имеет обратную размерность – мм/Н и показывает величину перемещения при действии силы равной 1Н. Оба коэффициента используются равноправно, в зависимости от того, какой показатель вычисляется. Обычно при определении усилия – коэффициент жесткости, при определении перемещения – коэффициент податливости.

Податливость элемента конструкции  $\delta$  – величина обратная жесткости конструкции (системы).

Податливость любой биоконструкции является относительным показателем, характеризующим способность сопротивляться внешним нагрузкам вне зависимости от их конкретной величины. Показатель податливости может быть вычислен аналитически, так как математически вычисляется по формулам, включающим основные конструктивные параметры – это собственное свойство конструкции.

Он может быть определен и экспериментально, если замеренные перемещения в системе разделить на величину нагрузки, вызвавшей это перемещение (податливость величина обратная жесткости, имеет размерность мм/Н). Податливость – это перемещение в системе при силе равной единице. Для имплантата, мостовидного протеза или любого аппарата внешней фиксации коэффициент податливости можно унифицировать для каждого типа конструкции, что облегчит подбор необходимого устройства в каждом конкретном лечебном случае.

При действии на элемент только продольной силы (рис. 2) коэффициенты жесткости и податливости могут быть определены по формулам

$$k = \frac{EA}{l}, \quad \delta = \frac{l}{EA} \quad (12)$$

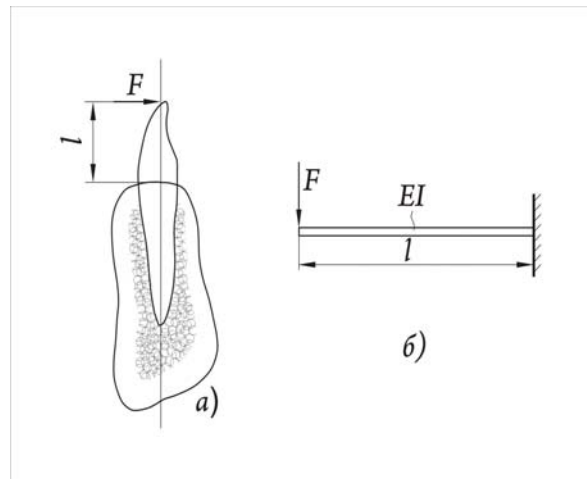


Рис. 3. Расчетная схема при действии поперечной силы на отдельный зуб (а), простой цилиндрический имплантат (б)

В формулах (12)  $E$  – модуль упругости материала;  $A$  – площадь поперечного сечения стержня;  $l$  – длина элемента.

Если элемент представить в виде консольно закрепленной балки, при действии на нее поперечной силы (рис. 3), коэффициенты жесткости и податливости определяются по формулам

$$k = \frac{3EJ}{l^3}, \quad \delta = \frac{l^3}{3EJ} \quad (13)$$

Здесь  $J$  – момент инерции поперечного сечения элемента.

– Это балка на двух опорах (рис. 4). Если условно можно считать, что мостовидный протез прикреплен к опорным зубам шарнирно, при действии сосредоточенной силы в середине пролета (рис. 4, б) коэффициенты жесткости и податливости определяются по формулам

$$k = \frac{48EJ}{l^3}, \quad \delta = \frac{l^3}{48EJ} \quad (14)$$

Если мостовидный протез прикреплен к опорным зубам жестко, как это схематически показано на рис.4, то расчетная схема (рис.4, в) существенно усложняется – балка становится статически неопределимой. Для этого расчетного случая коэффициенты жесткости и податливости можно определить по формулам

$$k = \frac{192EJ}{l^3}, \quad \delta = \frac{l^3}{192EJ} \quad (15)$$

Из формул (14 и 15) следует, что при прочих равных параметрах, переход от балки шарнирно закрепленной на концах к балке с защемленными концами, ее жесткость увеличивается в 4 раза. В реальных условиях значение коэффициента, учитывающего закрепление концов дуги, будет иметь промежуточное значение между 48 и 192.



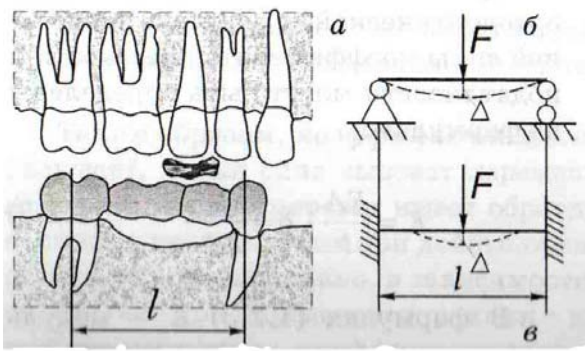


Рис. 4. Расчетная схема простого мостовидного протеза при наличии дефекта между двумя зубами (а) при шарнирном (б) и жестком закреплении торцов (в)

Коэффициенты жесткости и податливости вычисляются гораздо сложнее, если промежуточная часть мостовидного протеза лежит на десне (это же справедливо для любой ленты СИ). В этом случае такие конструкции следует рассматривать как балку на упругом основании из-за упругости костного ложа. Аналитически эта задача рассмотрена ниже (в разделе посвященном СИ), а более корректно она может быть решена при использовании МКЭ.

Сила, жесткость и податливость упругой системы взаимосвязаны.

В общем случае, для линейной системы с одной степенью свободы, сила  $F$  и, вызываемое ее действием, перемещение  $q$  связаны линейной зависимостью

$$F = k \cdot \Delta = \frac{1}{\delta} \cdot \Delta \quad (16)$$

или, при определении перемещений,

$$\Delta = \delta \cdot F = \frac{F}{k} \quad (17)$$

где  $k$  – коэффициент жесткости системы;  
 $\delta$  – коэффициент податливости системы.

При действии одинаковой по величине силе  $F$ , соотношение перемещений от изгиба  $\Delta_u$  и растяжения (сжатия)  $\Delta_c$  воспользовавшись формулами (12), (14) и (17) получим

$$\lambda_q = \frac{\Delta_u}{\Delta_c} = \frac{16}{3} \left( \frac{l}{d} \right)^2 \quad (18)$$

Если принять, что длина конструктивного элемента в 10 раз больше его диаметра, то в соответствии с формулой (18) максимальные перемещения от изгиба будут превышать аналогичные от сжатия (растяжения) в 533 раза. Именно это соотношение является причиной того, что при анализе упругих систем, одновременно воспринимающих поперечные и осевые нагрузки, действием вторых (осевых) на величину перемещений, как правило, пренебрегают.

Как показано выше, жесткость или податливость любой упругой системы может характери-

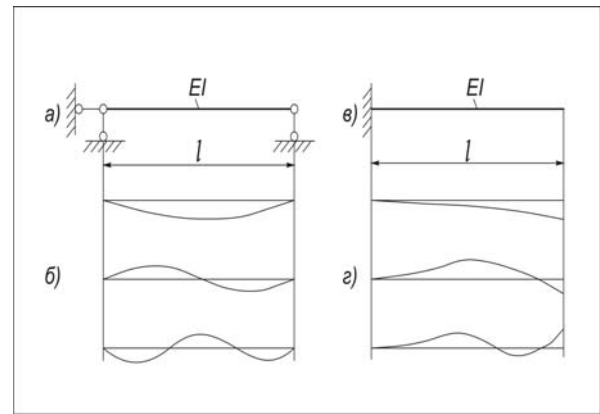


Рис. 5. Балка как твердое и упругое тело на плоскости и первые три формы упругого деформирования

зуются различными показателями, в зависимости от направления и типа нагрузки, а также от принятой расчетной схемы (модели). Отметим общую закономерность при вычислении жесткости (податливости) системы (коэффициенты  $k$ ). При растяжении (сжатии) жесткость линейно зависит от жесткости стержня на растяжение (сжатие)  $EA$  и обратно пропорциональна его длине  $l$  (12); при изгибе жесткость линейно зависит от жесткости элемента (балки) на изгиб  $EJ$  и обратно пропорциональна его длине  $l$  в кубе (12, 14, 15). Таким образом, изменение длины при изгибе влияет более существенно, чем увеличение жесткости поперечного сечения.

Условие жесткости обычно используются при анализе жесткости, аналогично условию прочности (1), и формулируется в виде неравенства  $\Delta < [\Delta]$ , (19)

где  $\Delta$  – перемещение, определяемое по формуле (17) с учетом соотношений (12) – (15);

$[\Delta]$  – допускаемое перемещение, определяемое по нормативным документам или, в нашем случае, определяется опытом врача.

Условие жесткости (19) позволяет решить следующие практически важные задачи, возникающие при анализе:

1) Произвести проверочный расчет системы (модели). При заданной нагрузке и известных размерах элементов конструкции, вычислив величину коэффициента жесткости (податливости), определить максимальные перемещения и сравнить их с допускаемыми, т.е. проверить справедливость неравенства (19).

2) Произвести проектировочный расчет системы, т.е. при известной максимальной нагрузке и допускаемом перемещении определить размеры основных элементов конструкции.

3) Определить допускаемую нагрузку при известной конструкции и механических свойствах материала. Вычислив величину коэффициента жесткости (податливости) и задав значение отклонения характерной точки системы, по формуле (16) можно определить величину действующей силы.

Еще раз отметим, что податливость любой биоконструкции является относительным показателем

телем, характеризуючим способность ее сопротивляться внешним нагрузкам вне зависимости от их конкретного значения. Каждый из перечисленных параметров жесткости (податливости) математически строго определен и поэтому может быть вычислен.

Более сложные расчетные схемы и соответствующие им коэффициенты жесткости и податливости рассмотрены при анализе конкретных конструкций в [13, 14, 15].

*Устойчивость равновесия, способность механической системы, находящейся под действием сил в равновесии, после незначительного отклонения возвращаться в положение равновесия* [10].

*Фиксация (от лат. *fixus* – прочный, закрепленный) (фиксирование), закрепление чего-либо в определенном положении...* [10].

Применительно к биомеханике термин «фиксация» можно считать синонимом понятия «закрепление» или «неподвижность» твердого тела в пространстве.

*Стабилизация (от лат. *stabilis* – устойчивый), упрочение, приведение в постоянное устойчивое состояние или поддержание этого состояния, а также само состояние устойчивости, постоянства* [10].

*Стабилизация мостовидного протеза, имплантата определяется возможностью упругого деформирования корпуса мостовидного протеза, головки имплантата, его опорных элементов, которые зависят от рационального расположения узлов фиксации, их жесткости, размеров поперечного сечения элементов и головки (жесткостью на изгиб), линейных размеров конструкции и степени остеоинтеграции элементов конструкции с костным ложем.*

Термин «стабилизация» [10] менее конкретен и информативен в механике, чем, например, термины *устойчивость, жесткость, податливость, недеформируемость*, и требует более детального смыслового анализа.

С позиций механики любой элемент конструкции может рассматриваться, с одной стороны, как *твердое (недеформируемое) тело*, а с другой стороны, как *упругое (деформируемое) тело*. *Твердое тело в пространстве имеет шесть степеней свободы*, с возможностью перемещения относительно трех пространственных осей и поворотов вокруг них, а *упругое тело имеет бесконечное число степеней свободы*. Для ограничения перемещения тела в пространстве на него накладываются (к нему прикладываются) *связи*. *Неподвижность (фиксация) твердого тела в пространстве обеспечивается шестью, а на плоскости – тремя, определенным образом расположенными связями*.

На рис. 5 показано твердое тело (балка) как плоское тело. Корпус мостовидного протеза, все виды лент, образующих каркас субпериостального имплантата, с точки зрения сопротивления материалов – это балки, т.е. конструктивные элементы, в основном работающие на изгиб. Для неподвиж-

ности (фиксации) такого тела на плоскости достаточно трех шарнирных связей (рис. 5) или жесткого защемления одного из концов, как показано на рис.5,в (такое прикрепление объединяет все три необходимых связи). Таким образом, оба тела зафиксированы на плоскости неподвижно.

На рис.5 б и г показаны первые три формы возможного деформирования упругой балки (при колебаниях). От вида закрепления (фиксации) тела существенным образом зависят возможные упругие деформации и, как следствие, перемещения точек тела. Как следует из формулы (14) податливость (величина обратная жесткости) балки при изгибе обратно пропорциональна ее изгибной жесткости  $EJ$  и прямо пропорциональна длине  $l$  в кубе, т.е. упругие перемещения  $\varepsilon$  тем больше, чем больше его линейные размеры (стабильность ниже).

Для повышения жесткости (стабилизации) могут применяться промежуточные опоры (узлы фиксации). Любая связь сверх необходимой делает систему статически неопределимой, что усложняет аналитическое решение. Кроме того, все балки (ленты) каркаса СИ лежат на кости альвеолы, что является упругим основанием. Сложность решения в этих случаях достаточно подробно обсуждена в [13, 14].

Естественно, рассмотренная номенклатура основных понятий, терминов, определений и зависимостей является неполной и отражает содержание задач по биомеханическому анализу в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, рассмотренных в [13, 14, 15]. При решении других задач она может быть расширена в соответствии с возникающими потребностями.

**Заключение.** Перспективы дальнейших исследований. Рассмотренный глоссарий основных понятий, терминов, определений и зависимостей в биомеханике применительно к запросам челюстно-лицевой хирургии и стоматологии позволил специалистам разных направлений провести согласование позиций и успешно сотрудничать при разработке таких сложных конструкций, требующих глубокого биомеханического анализа, как мостовидные протезы на имплантатах, включая субпериостальные имплантаты; условно-съёмные протезы; пост резекционные протезы для верхней челюсти и т.д.

Глоссарий может быть дополнен, в том числе, с более глубокими толкованиями, при расширении сферы научных и практических интересов, как соавторов, так и других специалистов, интересующихся биомеханическим обоснованием решений, принимаемых в клинике при подготовке, проведении и постоперационном сопровождении больного.

#### Литература

1. Алямовский А.А. SolidWorks 2007/2008. Компьютерное моделирование в инженерной практике / А.А. Алямовский – СПб.: БХВ-Петербург, 2008. – 1040 с.

2. Большая советская энциклопедия, 1970. – Т. 3. – С. 1062.
3. Бранков Г. Основы биомеханики / Г. Бранков; Перев. с болг. – М.: Мир, 1981. – 254 с.
4. Гаврилов Е.И. Ортопедическая стоматология / Е.И. Гаврилов, А.С. Щербаков: Учебник 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1984. – 576 с.
5. Капуто А.А. Роль биомеханики при терапии пародонта / А.А. Капуто, Р.С. Вайл (Caputo A.A., Wylie R.S.) // Пародонтология. – СПб., 1998. – № 3 (9). – С. 45-52.
6. Патент України на корисну модель №50973 МПК А61С13/00. Безпосередній резекційний пластинковий протез верхньої щелепи (резекційний пластиковий протез Левандовського – Белікова) / Р.А. Левандовський, О.Б. Беліков; опубл. 2010. Бюл. № 12.
7. Патент України на винахід № 90946 С2, МПК А61С 3/00. Ключ для зняття часткового знімного протезу індивідуального користування / Р.А Левандовський; опубл. 2010. Бюл. №11.
8. Миш К.Е. Ортопедическое лечение с опорой на дентальные имплантаты / К.Е. Миш; пер.с англ. – М.: Рид Элсивер, 2010. – 616 с.
9. Неспрядько В.П. Дентальна імплантологія. Основи теорії та практики / В.П. Неспрядько, П.В. Куц. – Харків: ВПП «Контраст», 2009. – 292 с.
10. Советский энциклопедический словарь / Гл. ред. А.М. Прохоров. – изд. 4-е – М.: Сов. энциклопедия, 1987. – 1600 с.
11. Суров О.Н. Современная практика субпериостальной имплантации / О.Н. Суров // Новое в стоматологии. – М., 2009. – № 4. – С. 2-22.
12. Хватова В.А. Клиническая гнатология / В.А. Хватова. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 296 с.
13. Чуйко А.Н. Особенности биомеханики в стоматологии: монография / А.Н. Чуйко, В.Е. Вовк. – Х.: Прапор, 2006. – 304 с.
14. Чуйко А.Н. Биомеханика в стоматологии: монография / А.Н. Чуйко, И.А. Шинчуковский. – Х.: Изд-во «Форт», 2010. – 516 с.
15. Об особенностях биомеханики мостовидных протезов в зависимости от состояния опорных зубов и имплантатов разных типов / А.Н. Чуйко, О.Н. Суров, И.А. Шинчуковский [и др.] // Укр. стоматол. альманах. – 2011. – № 4. – С. 60-66.
16. Mimics 12. Пакет обработки изображений. Базовый обучающий курс. – Materialise. – 2008. – С. 82.
17. Mow C. Basic Orthopedic Biomechanics / C. Mow, W.C. Hayes // New York, 1991.
18. Параскевич В.Л. Дентальная имплантология / В.Л. Параскевич // Основы теории и практики: науч.-практ. пособие. – Мн.: ООО «Юнипресс», 2001. – 368 с.
19. Букаев М. Дентальная имплантология / М. Букаев, А. Суров, О. Суров // Учебный материал (пособие) для врачей-стоматологов, занятых общей практикой, стоматологов-резидентов, а также студентов стоматологических факультетов медицинских вузов. – Алматы: Раритет, 2004. – 104 с.
20. Левандовський Р.А. Види кортикальної фіксації в дентальній імплантації / Р.А. Левандовський // V Український Міжнародний конгрес [«Стоматологічна імплантація. Остеоінтеграція» 27-28квітня 2012]. – К., 2012. – С. 174-176.
21. Левандовський Р.А. Інтелектуальні зубні протези. / Р.А. Левандовський // V Український Міжнародний конгрес [«Стоматологічна імплантація. Остеоінтеграція» 27-28квітня 2012]. – К., 2012. – С. 278-279.

### ГЛОСАРІЙ ОСНОВНИХ ПОНЯТЬ, ТЕРМІНІВ, ВИЗНАЧЕНЬ, ЗАЛЕЖНОСТЕЙ В БІОМЕХАНІЦІ СТОСОВНО ДО ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ ТА СТОМАТОЛОГІЇ

*А.М. Чуйко, Р.А. Левандовський, О.Б. Беліков, І.А. Шинчуковський, Р.С. Алимбаєв*

**Резюме.** На основі аналізу джерел літератури складено глосарій основних понять, термінів, визначень і залежностей в біомеханіці стосовно щелепно-лицевої хірургії та стоматології.

Глосарій дозволив фахівцям різних напрямів провести узгодження позицій і успішно співпрацювати при розробці таких складних конструкцій, які потребують глибокого біомеханічного аналізу, як мостоподібні протези на імплантатах, включаючи субпериостальні імплантати, умовно-знімні протези, пострезекційні протези для верхньої щелепи.

**Ключові слова:** глосарій, поняття, терміни, визначення, залежності, біомеханіка, імплантологія, щелепно-лицева хірургія, стоматологія.

**GLOSSARY OF BASIC CONCEPTS, TERMS, DEFINITIONS AND RELATIONSHIPS  
IN RELATION TO THE BIOMECHANICS OF ORAL AND  
MAXILLOFACIAL SURGERY AND DENTISTRY**

*A.N. Chuiko, R.A. Levandovskyi\*, O.B. Belikov\*, I.A. Shynchukovskyi\*\*, R.S. Alymbayev\*\*\**

**Abstract.** Based on an analysis of literary sources, a glossary of basic concepts, terms, definitions and relationships in relation to the biomechanics of oral and maxillofacial surgery and dentistry has been compiled.

The glossary enabled specialists of different orientations to coordinate their positions and cooperate successfully in the development of such complex structures that require a deep biomechanical analysis, as bridges on implants, including subperiosteal implants, conventionally removable prosthetics, post resection prostheses for the upper jaw.

**Key words:** glossary, concepts, terms, definitions, dependencies, biomechanics, implantology, maxillofacial surgery, dentistry.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

\*\* National Medical University named after A.A. Bohomolets (Kyiv)

\*\*\* Kirghis State Medical Academy

Рецензент – доц. Н.Б. Кузняк

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 201-212

Надійшла до редакції 02.03.2012 року

---

© А.Н. Чуйко, Р.А. Левандовский, А.Б. Беликов, И.А. Шинчуковский, Р.С. Алымбаев, 2012

**Науково-практична конференція  
з міжнародною участю**

**«Актуальні питання клінічної ендокринології  
та ендокринної хірургії»**

**15-16 листопада 2012 року  
м. Київ**

Адреса оргкомітету:

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,  
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України  
Кловський узвіз, 13а  
м. Київ, 01021  
тел. (044) 564-09-20, 560-75-46

# Обмін досвідом

УДК 61:614.254.3/477.85

*С.В. Білецький<sup>1</sup>, Л.Г. Крикливець<sup>1</sup>, В.В. Бойко<sup>2</sup>, Я.М. Марчук<sup>2</sup>*

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ФУНКЦІОНУВАННЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ У ПОЛІКЛІНІЦІ № 3 М. ЧЕРНІВЦІ

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці<sup>2</sup>Комунальна медична установа «Міська поліклініка № 3», м. Чернівці

**Резюме.** У роботі аналізується 10-річний досвід впровадження сімейної медицини в поліклініці № 3 міста Чернівці. Встановлено більш раннє виявлення онкозахворювань, зменшення захворюваності дітей першого року життя, захворюваності дитячого населення 0-14 років на хвороби вуха, органів травлення та

сечостатевої системи, зменшення направлень пацієнтів до вузьких спеціалістів та кількості викликів швидкої медичної допомоги до хронічно хворих.

**Ключові слова:** сімейний лікар, сімейна медицина, діти, захворюваність.

**Вступ.** Світовий досвід свідчить, що найбільш оптимальною формою перебудови первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД) повинно бути впровадження сімейної медицини, а основні зусилля охорони здоров'я і сімейних лікарів повинні спрямовуватися на управління здоров'ям, а не хворобою, як це має місце на практиці [1, 2, 5].

Сімейна медицина є найменш витратна та ефективна система надання первинної медичної допомоги. Країни, в яких розвинена сімейна медицина, мають достатньо високий показник якості надання медичної допомоги. Ключовою фігурою в реалізації завдань ПМСД повинен стати сімейний лікар. Він повинен бути вмільним діагностом, забезпечити профілактику та лікування хвороб, бути дорадником, консультантом, постійним членом сім'ї, «адвокатом сім'ї», інтегратором всіх проблем пацієнтів, посередником між усіма спеціалістами та хворим [2].

Розвиток ПМСД на засадах сімейної медицини є одним із пріоритетних і стратегічних напрямків реформування системи охорони здоров'я України [4]. Згідно з Програмою економічних реформ Президента України на 2010-2014 роки «Заможне суспільство, конкурентноспроможна економіка, ефективна держава», головною метою реформи медичної сфери є поліпшення здоров'я населення, забезпечення рівного й справедливого доступу всіх громадян до медичних послуг належної якості [7]. Для досягнення цього поставлено завдання підвищити якість та доступність медичних послуг шляхом структурного розмежування первинного, вторинного й третинного рівнів медичної допомоги, розвитку інституту сімейного лікаря на основі зміцнення ролі первинної медичної допомоги.

Впровадження сімейної медицини як інноваційний процес в охороні здоров'я супроводжується розробкою та апробацією різноманітних моделей, кожна з яких має свою специфіку [6].

**Мета дослідження.** Аналізувати етапи та ефективність функціонування сімейної медицини в умовах міської поліклініки.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено у відділенні загальної практики – сімейної медицини (ЗП-СМ) комунальної медичної установи (КМУ) «Міська поліклініка № 3» м. Чернівці. Аналізувалася модель та етапи організації роботи сімейних лікарів на протязі останніх 10 років. Порівнювалися в динаміці й зіставлялися найбільш важливі показники роботи сімейних лікарів. Математичний аналіз отриманих результатів проведений на комп'ютері Pentium IV за допомогою електронних таблиць Excel-5 і статистичними програмами Statistica for Windows v. 5.0, «Biostat» з визначенням критеріїв хи-квадрат ( $\chi^2$ ), вірогідності (t) та достовірності (p) Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Перше відділення ЗП-СМ створено на базі КМУ «Міська поліклініка № 3» 01 червня 2001 року шляхом реорганізації двох терапевтичних дільниць та однієї педіатричної дільниці міської дитячої поліклініки. Уведено в штат три посади лікарів ЗП-СМ із розрахунку одна посада лікаря на 1400-1500 осіб дорослого та дитячого населення, шість медичних сестер ЗП-СМ із розрахунку дві посади на одну посаду лікаря, одна посада молодшої медсестри.

Відділення розміщене на першому поверсі поліклініки і складається з п'яти кабінетів: два кабінети прийому лікаря, кабінет здорової дитини, кабінет щеплень, кабінети завідувача відділення та старшої медсестри.

Із початку функціонування відділення на першому етапі на протязі двох років сімейні лікарі обслуговували доросле населення та дітей віком від 7 років.

На другому етапі з липня 2003 року сімейні лікарі перейшли на обслуговування дітей від народження. Цьому етапу передувало місячне стажування сімейних лікарів у дитячій поліклініці та лікарні.

Третій етап впровадження сімейної медицини в поліклініці розпочатий у квітні 2005 р., коли створено ще три дільниці і склад відділення ЗП-СМ був збільшений до шести лікарських посад. На відміну від першої групи сімейних лікарів до

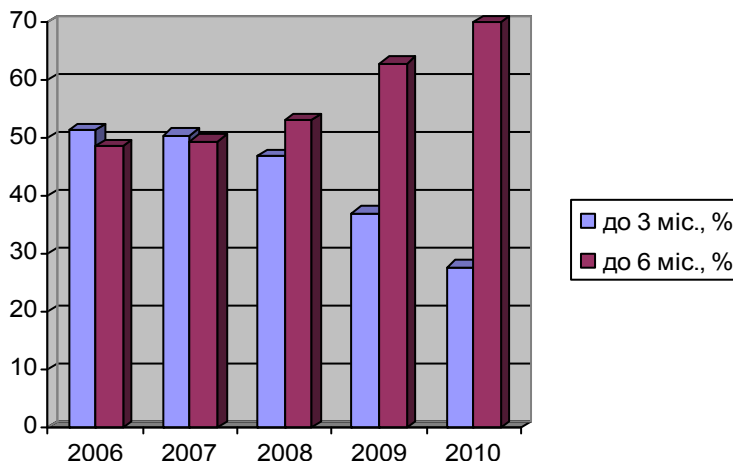


Рис. 1. Кількість дітей (%) першого року життя, що знаходилися на грудному вигодовуванні у 2006-2010 рр.

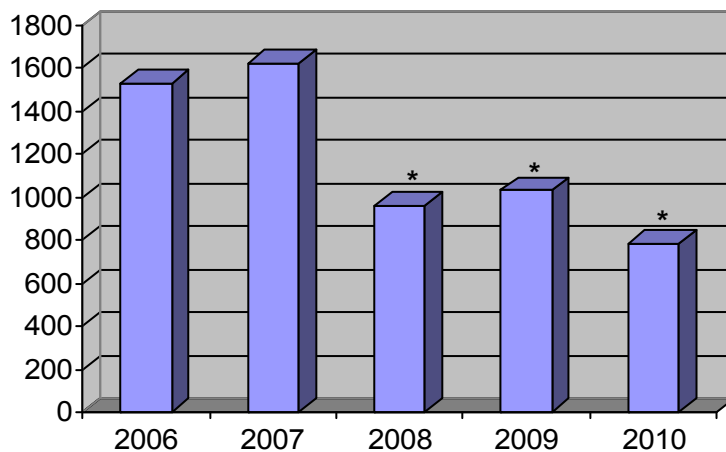


Рис. 2. Захворюваність дітей першого року життя (%) у 2006-2010 рр.

Примітка. \* -  $p < 0,05$  порівняно з 2006 роком

складу відділення сімейної медицини ввійшли два терапевти та один педіатр, після спеціалізації за фахом «Загальна практика – сімейна медицина» на кафедрі сімейної медицини Буковинського державного медичного університету. Враховуючи певні труднощі в переході колишніх терапевтів та педіатрів до індивідуальної лікарської практики, для них створена загальна територіально-сімейна дільниця (4500 пацієнтів), в якій працювали два сімейних лікарі з обслуговування дорослого та один сімейний лікар з обслуговування дитячого населення. Синхронізація часу роботи дала змогу сімейним лікарям обмінюватися досвідом роботи як з дорослими пацієнтами, так і з дітьми. Через шість місяців лікарі перейшли на індивідуальну практику сімейної медицини [3].

Станом на 2011 рік штат відділення ЗП-СМ такий: завідувач відділення, шість лікарів ЗП-СМ, 14 медичних сестер, одна молодша медична сестра. У трьох лікарів – вища категорія, у двох – друга категорія і у двох – сертифікат спеціаліста. Серед медичних сестер три мають вищу категорію, одна – першу, три – другу.

У відділенні ЗП-СМ обслуговується 2237 сімей, 7134 дорослих пацієнти та 1245 дітей (у т.ч. дітей до року – 86).

За 10 років роботи відділення ЗП-СМ можна відмітити значний вплив профілактичної роботи лікарів та медичних сестер. Збільшилася питома вага дітей, які перебувають на природному вигодовуванні (рис. 1). За останні три роки вірогідно ( $p < 0,05$ ) зменшилася захворюваність дітей першого року життя (рис. 2). За цей період мав місце тільки один випадок смерті дитини першого року життя (не попереджуваний) – уроджена вада розвитку.

На протязі 2008-2010 років встановлені вірогідно нижчі ( $p < 0,05$ ), ніж у цілому по місту Чернівці, показники захворюваності дитячого населення 0-14 років на хвороби вуха та соскоподібного відростка, хвороби органів травлення, хвороби сечостатевої системи (у 2010 році), тенденція до зниження захворюваності на інфекційні та паразитарні хвороби (таблиця).

Кількість направлень пацієнтів до вузьких спеціалістів упродовж 2006-2010 рр. зменшилась із 21,9 % до 15,1 %. Відмічена тенденція до змен-

Таблиця

**Захворюваність дитячого населення (0-14 років) відділення ЗП-СМ КМУ  
«Міська поліклініка №3» за 2008-2010 рр. (показник на 1000 дитячого населення)**

Нозологія	2008 рік		2009 рік		2010 рік	
	Відділ. ЗП-СМ	Місто Чернівці	Відділ. ЗП-СМ	Місто Чернівці	Відділ. ЗП-СМ	Місто Чернівці
Інфекційні та паразитарні хвороби	83,0	51,53	62,7	49,86	59,1	45,46
Новоутворення	0,0	2,19	3,7	2,48	1,0	2,65
Хвороби ендокринної системи	27,7	36,26	34,8	36,64	16,7	27,46
Хвороби крові та кровотворних органів	26,4	11,97	11,2	19,37	19,7	16,2
Хвороби нервової системи	31,4	22,14	27,3	24,85	11,8	19,96
Хвороби ока та придатків	46,5	21,89	48,4	41,21	19,7	44,52
Хвороби вуха та соскоподібного відростка	20,1*	48,48	26,1*	51,38	21,7*	60,22
Хвороби системи кровообігу	6,3	3,51	6,2	3,88	3,0	4,06
Хвороби органів дихання	1179,9	1178,98	1362,7	1376,8	1085,6	1260,19
Хвороби органів травлення	20,1*	61,09	26,1*	73,76	21,7*	82,37
Хвороби шкіри	46,4	64,72	33,5	56,75	37,9	60,78
Хвороби кістково-м'язової системи	8,8	19,71	17,4	20,85	13,0	17,76
Хвороби сечостатевої системи	13,8	19,44	9,9	18,88	5,9*	17,87
Окремі стани, що виникли в перинатальному періоді	20,1	13,46	6,2	6,39	9,87	6,97
Уроджені аномалії	10,1	7,19	6,2	6,39	9,8	6,97
Травми та отруєння	20,0	22,44	17,0	17,27	6,9	14,9

Примітка. \* —  $p < 0,05$  відносно показника по м. Чернівці

шення кількості викликів швидкої медичної допомоги до хронічно хворих на території обслуговування сімейного лікаря (129 – у 2008 році, 114 – у 2010 році).

За останні п'ять років відмічено зростання виявлення онкозахворювань на ранніх стадіях і відповідно зниження показника онкозахворювань у запущених стадіях – від 50,0 % у 2006 р. до 25,0 % у 2010 р., що свідчить про краще виявлення осіб даної категорії.

Захворюваність на туберкульоз останні чотири роки на території обслуговування відділення сімейної медицини склало в середньому 28,9 на 100 тис. населення, що у два рази менше, ніж у цілому по місту Чернівці (57,2 на 100 тис. населення).

На всіх етапах переходу на сімейну медицину налагоджувалася робота з консультації дітей педіатрами вузьких спеціальностей у КМУ «Міська дитяча поліклініка», що створювало де-

які труднощі. Починаючи з третього етапу впровадження сімейної медицини, вузькі дитячі спеціалісти консультують дітей за графіком у відділенні загальної практики – сімейної медицини КМУ «Міська поліклініка № 3».

Доросле населення знаходиться у вигіднішій ситуації, тому що вузькі спеціалісти є в цій же установі, що і сімейні лікарі.

Постійно, за потреби, проводиться консультування хворих дорослих і дітей співробітниками кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, основна база якої знаходиться в КМУ «Міська поліклініка № 3». Значна частина хворих проходить лікування в умовах денного стаціонару відділення ЗП-СМ.

Розширилося коло обов'язків медичних сестер ЗП-СМ. Вони почали проводити консультування населення з медико-соціальних та медико-психологічних питань планування сім'ї, антропометричні виміри, оцінювати нервово-психічний

розвиток дитини, організувати раціональне вигодовування та догляд за доношеними та недоношеними дітьми.

Відношення населення до сімейних лікарів за період функціонування відділення ЗП-СМ кардинально змінилося, люди стали більш прихильними до сімейних лікарів і це дуже помітно на дільницях, де лікар працює більше 3-5 років безперервно.

#### Висновки

1. На етапі переходу від дільничної служби до сімейної медицини можливе існування індивідуальної та групової медичної практики сімейної медицини в стінах одного медичного закладу (поліклініки).

2. Впровадження сімейної медицини в умовах міської поліклініки супроводжується покращенням профілактичної роботи, більш раннім виявленням онкозахворювань, зменшенням захворюваності дітей першого року життя, захворюваності дитячого населення 0-14 років на хвороби вуха, органів травлення та сечостатевої системи, зменшенням направлень пацієнтів до вузьких спеціалістів та кількості викликів швидкої медичної допомоги до хронічно хворих.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні ефективності роботи сімейних лікарів та медичних сестер загальної практики – сімейної медицини з проведення диспансеризації населення, втілення здорового способу життя та профілактики серцево-судинних захворювань у пацієнтів.

#### Література

1. ВОЗ: Всемирный доклад о состоянии здравоохранения в мире «Первичная медико-санитарная помощь – сегодня актуальнее, чем когда-либо». – 2008. – 125 с.
2. Доцільність реформування амбулаторно-поліклінічної системи та переходу до практики сімейного обслуговування населення / О.М. Гиріна, В.О. Сірик, Н.М. Горобець [та ін.] // Сім. мед. – 2010. – № 3 (33). – С. 8-10.
3. Модель впровадження сімейної медицини в умовах міської поліклініки / С.В. Білецький, П.Д. Коцобан, Л.Г. Крикливець [та ін.] // Реєстр галузевих нововведень. – 2008. – Випуск реєстру № 28-29. – С. 142-143.
4. Москаленко В.Ф. Актуальні питання підготовки лікарів сімейної медицини в Україні / В.Ф. Москаленко, О.І. Висоцька // Сім. мед. – 2011. – № 3 (38), спецвипуск. – С. 7-11
5. Первинна медико-санітарна допомога / сімейна медицина / З.М. Митник, Г.О. Слабкий, Н.П. Кризина [та ін.]; За ред. В.М. Князевича. – К., 2010. – 402 с.
6. Ціборовський О.М. Моделі організації первинної медико-санітарної допомоги на засадах загальної лікарської-сімейної практики і реструктуризації системи медичної допомоги / О.М. Ціборовський: матеріали I українського з'їзду сімейних лікарів. – К., Львів, 2001. – С. 65-70.
7. Устінов О.А. Реформування охорони здоров'я: стратегія, тактика, ризики / О.А. Устінов // Укр. мед. ж. – 2010. – № 5 (79). – С. 5-7.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ В ПОЛИКЛИНИКЕ № 3 Г. ЧЕРНОВЦЫ

*С.В. Билецкий, Л.Г. Крикливец, В.В. Бойко, Я.Н. Марчук*

**Резюме.** В работе анализируется 10-летний опыт внедрения семейной медицины в поликлинике № 3 города Черновцы. Установлено более раннее выявление онкозаболеваний, уменьшение заболеваемости детей первого года жизни, заболеваемости детского населения 0-14 лет болезнями уха, органов пищеварения и мочеполовой системы, уменьшение направлений пациентов к узким специалистам и количества вызовов скорой медицинской помощи к больным с хроническими заболеваниями.

**Ключевые слова:** семейный врач, семейная медицина, дети, заболеваемость.

### EFFICACY OF THE FUNCTIONING OF FAMILY MEDICINE AT POLYCLINIC №3 OF THE CITY OF CHERNIVTSI

*S.V. Bilets'kyi, L.H. Kryklyvets', V.V. Boiko, Ya.M. Marchuk*

**Abstract.** The paper analyzes a 10-year experience of introducing family medicine at polyclinic № 3 of the city of Chernivtsi. An earlier detection of oncologic diseases, a decrease of the disease incidence of infants of the first year of life, the morbidity rate of the children's population aged 0-14 years afflicted with diseases of the ear, the organs of digestion and the genitourinary system, a reduction of patients' referrals to narrow specialists and the number of emergency call to patients with chronic diseases have been established.

**Key words:** family doctor, family medicine, children, disease incidence.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)  
Communal Medical Institution «Municipal Polyclinic № 3» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.Л. Таралло

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 213-216

Надійшла до редакції 27.12.2011 року



УДК 616.711.6-001.3-089.819.5

*А.Ю. Токарський\*\**, *В.М. Шевага \**, *А.М. Нетлюх\**, *Р.В. Савка\*\**, *В.М. Сало\*\****ЧЕРЕЗШКІРНА ТРАНСПЕДИКУЛЯРНА ФІКСАЦІЯ ХРЕБТА – ПЕРШИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ХІРУРГІЇ МАЛИХ ДОСТУПІВ ПРИ ТРАВМІ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА**

\*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

\*\*Комунальна міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Львів

**Резюме.** Починаючи з 2002 року у світі широко застосовується техніка черезшкірних втручань із використанням спеціальних інструментальних систем. Першою системою, виготовленою спеціально для черезшкірної транспедикулярної постановки гвинтів при переломах хребта, була система The CD Horizon® Sextant™ (Medtronic, Memphis, TN). З 2011 року даний вид втручань запроваджений у практику при хірургічному лікуванні травми хребта в клініці нейрохірургії на базі лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова з використанням рентгенангіографічної установки Siemens Axiom artis для забезпечення рентгенконтролю. Проведено хірургічне лікування у двох пацієнтів із гострою

неускладненою травмою хребта. Хірургічний доступ при черезшкірних втручаннях має значно меншу травматичність та кращий косметичний ефект, ніж відкритий доступ, цілком при цьому забезпечуючи необхідну стабільність хребта після операції. Середня тривалість черезшкірних операцій становила  $84,0 \pm 19,0$  хв, що є значно менше, ніж при відкритих втручаннях з імплантацією транспедикулярних систем (у середньому  $146,4 \pm 11,6$  хвилин), а середній ліжко-день становив у середньому  $5,5 \pm 1,5$  доби.

**Ключові слова:** травма хребта, перелом хребця, хірургічна стабілізація хребта, черезшкірна транспедикулярна фіксація.

**Вступ.** Закриті пошкодження хребта і спинного мозку в мирний час становлять від 1,5 % до 4 % всіх травм. Переважний вік потерпілих – у межах 20-50 років, серед яких 75 % становлять чоловіки в розквіті працездатності. На поперековий відділ припадають 14,3 % пошкоджень хребта [5]. Діагностика та лікування травм грудного і поперекового відділів хребта є невід'ємною частиною щоденної роботи лікарів-травматологів та нейрохірургів. Ці пошкодження трапляються часто і потребують багато зусиль від пацієнта та лікаря для досягнення хорошого результату відновлення функцій хребетного стовпа і спинного мозку [4].

Транспедикулярна стабілізація хребта є відносно «молодим» методом хірургічного лікування потерпілих з травмою хребта. Перші операції з транспедикулярної фіксації хребта виконані професором R.Roy-Camille в 1970 році. Надійна стабілізація всіх трьох колон стабільності хребта робить транспедикулярну фіксацію оптимальним у біомеханічному відношенні методом тимчасової хірургічної стабілізації хребта. Сегментарний характер транспедикулярної фіксації представляє вертебрологам можливість добиватися хорошої стабілізації тільки пошкоджених відділів хребта (коротка фіксація) і не виключати з кінематичного ланцюга хребетного стовпа інтактні рухові хребетні сегменти [5].

Важливим є правильний вибір методу операції за будь-якої патології. Педаченко Є.Г. і співавт. [6] вказують, що 90 % успіху в нейрохірургічному лікуванні, зокрема при дискогенних мієлорадикулярних синдромах, визначається правильним добором хворих для операції та адекватною хірургічною технологією. Ключовими питаннями хірургічного лікування є достатність діагностики, визначення показань для операції, вибір хірургічного доступу та методу, об'єктивізація ефективності втручання.

Протягом тривалого часу транспедикулярна фіксація хребта посідає значне місце в хірургії хребта за різноманітної патології. Методи черезшкірної фіксації хребта пройшли певні етапи розвитку: це запропонований Olegud et al. метод зовнішньої фіксації хребта, метод супрафасціальної постановки транспедикулярних гвинтів за методом Lowery and Kulkarni [10]. За принципом задньої зовнішньої апаратної фіксації з транспедикулярними гвинтами працюють системи типу Magerl [5]. Недоліком цих методів була надмірна довжина гвинтів, необхідність у повторних операціях із метою видалення металоконструкції після настання консолідації [10]. Проте дані мініінвазивні методи й надалі активно використовуються в ортопедичній практиці. Климовицький В.Г. та співавт. [3] у 2008 році опрацювали покази та протипокази до використання апарату зовнішньої транспедикулярної фіксації системи «хребет-миска» при травмі поперекового та крижового відділів хребта. Тривалість фіксації хребта з використанням даної системи визначалася тяжкістю ушкодження і коливалася від двох до шести місяців. Розроблена система дозволила добитися відмінних анатомо-функціональних результатів у 76,9 % спостережень, добрих – у 23,1 %, скоротити середню тривалість ліжкового режиму до  $10,5 \pm 0,35$  дня і стаціонарного лікування вдвічі – до  $64 \pm 8$  днів [3].

Один із розробників сучасного виду конструкцій Foley К.Т. із колегами [11] ще у 2001 році визнають метод черезшкірної фіксації хребта при спондилолітезі ефективним та багатонадійним, особливо з використанням запропонованого ними пристрою для черезшкірної (субфасціальної – прим. авторів) постановки поздовжньої штанги, що значно спрощує даний етап операції.

На даний час (з 2002 року) у світі широко використовується техніка черезшкірних втручань

із використанням спеціальних інструментальних систем. Першою системою, виготовленою спеціально для черезшкірної постановки гвинтів при переломах хребта [10], була система The CD Horizon® Sextant™ (Medtronic, Memphis, TN). Система складається із поліаксіальних гвинтів, які приєднуються до робочих трубок, до останніх кріпиться спеціальний інструмент для постановки штанги, що дозволяє проводити маніпуляції з гвинтами на відстані. Використання штанг відповідної конфігурації та довжини дозволяє проводити субфасціальну постановку поздовжнього фіксатора [10].

У 2008 році Huang Q.S. et al. [7] провели дослідження 60 пацієнтів із вибуховими зламами грудних і поперекових хребців, котрі не супроводжувалися неврологічним дефіцитом. У 30 з них проведено черезшкірну та в 30 – традиційну відкриту транспедикулярну фіксацію гвинтами. Тривалість операцій в обох групах суттєво не відрізнялась, проте в групі відкритих операцій спостерігалася більша крововтрата та тривалість перебування в стаціонарі. Висота хребців, кут кіфозу, параметри каналу хребта після операції та протягом двох років суттєво не відрізнялися при обох видах втручання. Не відмічено також відмінностей щодо інтенсивності болю та функціональної спроможності, хоча спостерігався нижчий рівень болю в групі черезшкірних операцій протягом перших трьох місяців. Таким чином, черезшкірні втручання дозволяють досягти меншої травматичності процедур, швидшого відновлення і кращого естетичного результату, проте протягом двох років показують такі ж функціональні результати, як відкрита хірургія [7].

Kim J.S. et al. [8] у 2010 році подали результати лікування та спостереження протягом п'яти років 63 хворих після проведення мініінвазивного переднього поперекового міжтілового спондилодезу (mini-ALIF) у комбінації з черезшкірною транспедикулярною фіксацією гвинтами при істмічному спондилолітезі. При цьому спостерігалася значне зниження бала за візуально-аналоговою шкалою болю та індексу Освестрі порівняно з передопераційним обстеженням. Рентгенологічно у всіх хворих спостерігалася консолидація. В одному випадку виявлено злам гвинта. Прогресування дегенерації сусідніх сегментів спостерігалось у шести пацієнтів (9,5 %), проте симптоми, спричинені дегенерацією в сусідніх сегментах, виявлено лише у двох осіб [8].

Regev G.J. et al. [9] у 2009 році дослідили ризик пошкодження присередньої гілки поперекового спинномозкового нерва, який проходить у ділянці сосочкового відростка хребця та іннервує багатороздільні м'язи (musculi multifidi). Дані структури можуть постраждати при постановці гвинтів, навіть із використанням мініінвазивних технік (рис. 1).

Дослідження проводили на п'яти трупних препаратах хребта. Пересічення присередньої гілки поперекового спинномозкового нерва спо-

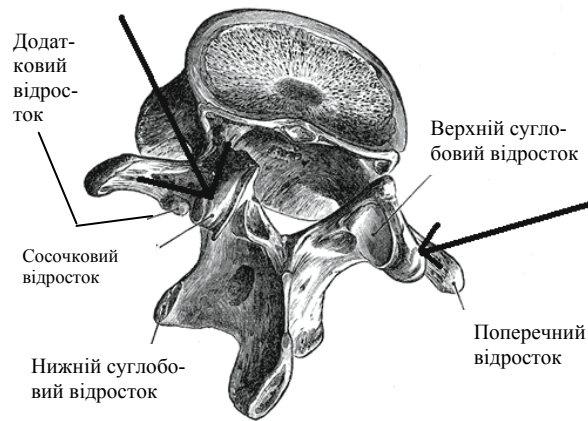


Рис. 1. Топографо-анатомічні орієнтири в зоні операції (<http://en.wikipedia.org>). Великі стрілки вказують на точки введення гвинтів у тіло хребця при операції

стерігали у 84 % (21/25) при використанні мінівідкритих втручань і в 20 %, коли використовувалася черезшкірна методика ( $p < 0,01$  %). Автори рекомендують черезшкірні втручання, особливо на наближених до черепа відділах хребта з метою мінімізувати ризик денервації волокон багатороздільного м'яза, який відходить до сусіднього рухового сегмента [9].

Wang H.W. et al. [12] у 2010 році опублікували результати лікування та спостереження протягом 8-24 місяців 38 хворих при переломах грудних і поперекових хребців типу А, з яких у 17 проведено черезшкірну фіксацію гвинтами, у решти – відкриті операції з проведенням гвинтів через корінь дужки зламаного хребця. При використанні обох методів вдалося добитися покращення анатомічних параметрів хребта, таких, як Cobb's angle (кіфосколіотична деформація), кут зламаного тіла хребця, висота передньої та задньої частини зламаного тіла хребця. Авторами встановлено, що черезшкірна фіксація гвинтами через корінь дуги зламаного хребця з використанням системи Sextant є хорошою мініінвазивною хірургічною методою вибору при переломах грудних і поперекових хребців типу А, однак спостерігається певна недостатність відновлення висоти передніх відділів тіла зламаного хребця при використанні черезшкірного методу порівняно з відкритими операціями [12].

Гарміш А.Р. і Педаченко Є.Г. [1] у 2006 році представили результати постановки системи «Sextant» у п'яти пацієнтів порівняно з аналогічною групою відкритих операцій. Вже у 2008 році Гарміш А.Р. та співавт. [2] наводять результати лікування 30 осіб, яким проведено черезшкірну транспедикулярну фіксацію патологічних і травматичних переломів тіл хребців системою «Sextant». Застосування перкутанної стабілізації хребта дозволило скоротити час проведення оперативного втручання в середньому до  $84,5 \pm 9,12$  хв, знизити об'єм крововтррати в середньому на 600 мл, а також значно зменшити вираженість больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді і тривалість тимчасової непрацездатності. Середня тривалість перебуван-

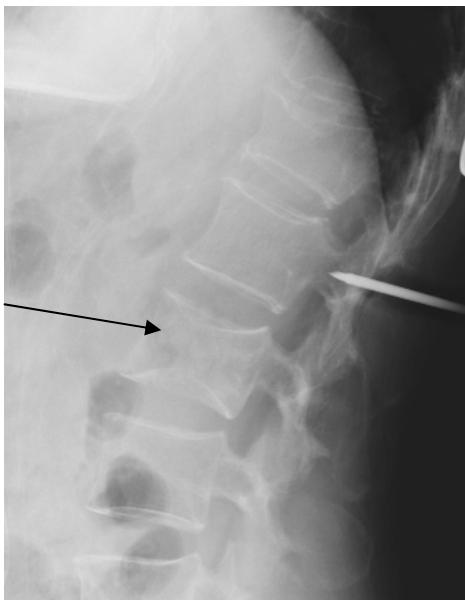


Рис. 2. Перелом L II хребця (стрілка). Уведення направляючої спиці в тіло L I хребця вище рівня перелому

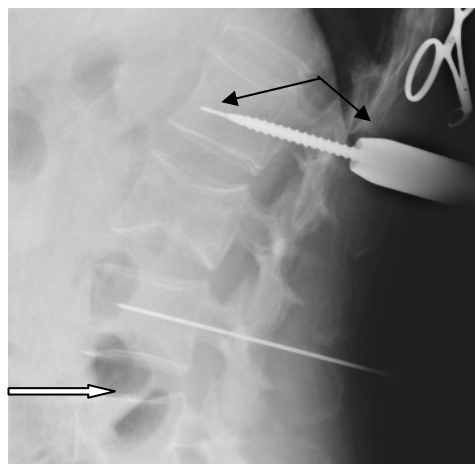


Рис. 3. Уведення в тіло L I хребця гвинта по направляючій спиці через трубкаподібний розширювач-троакар (стрілки). У тіло L III хребця встановлена направляюча спиця (фігурна стрілка)

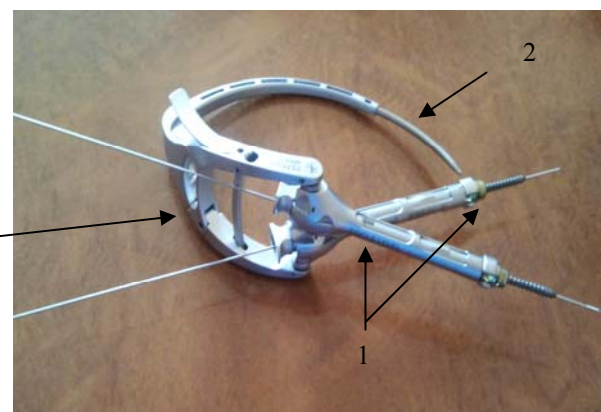
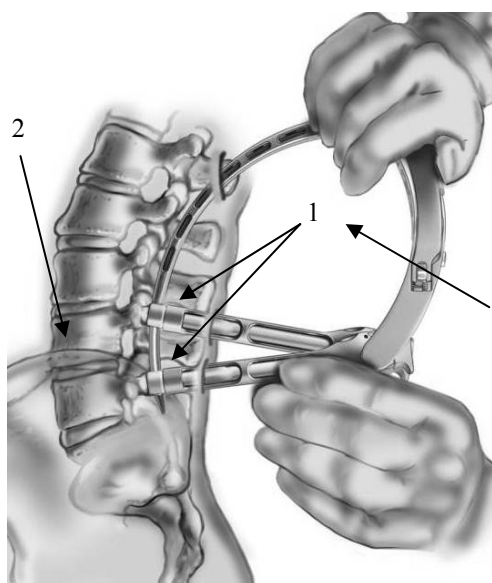


Рис. 4. Уведення поздовжньої штанги в субфасціальний простір із метою сполучення гвинтів (схема). 1 – тубулярні ретрактори з фіксованими до них гвинтами; 2 – поздовжня штанга; 3 – платформа MAST із поздовжньою штангою, фіксована до тубулярних ретракторів



А



Б



В

Рис. 4. Продовження. Платформа MAST (стрілка) у зібраному стані під час уведення поздовжнього фіксатора. А – інтраопераційна фотографія; Б, В – інтраопераційні рентгенограми



Рис.5. Інтраопераційне фото пацієнта



Рис. 6. Операційне поле після накладання швів

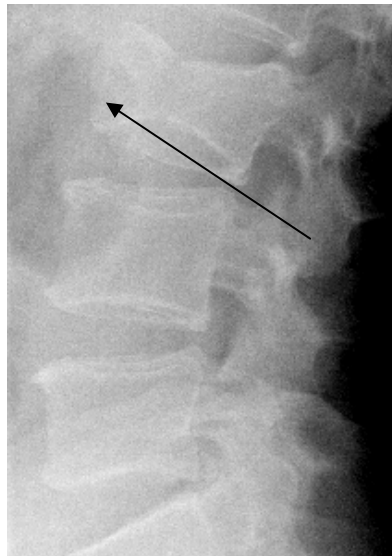


Рис. 7. Рентгенограма хворого К. до операції. Перелом L III хребця (стрілка)

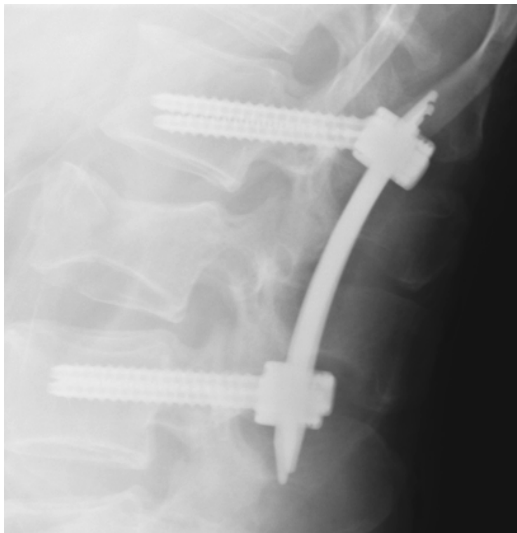


Рис. 8. Рентгенограми хворого К. у двох проекціях після операції

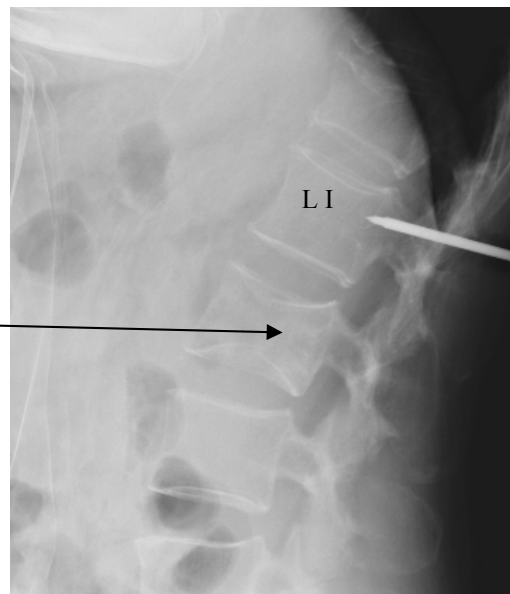
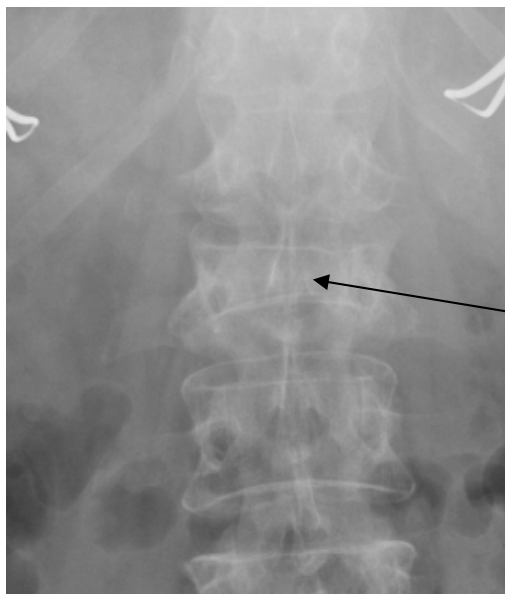


Рис. 9. Рентгенограми хворої П. до операції у двох проекціях. Перелом L II хребця (стрілки). У тіло L1 хребця (підпис на рентгенограмі) уведено голку для постановки направляючої спиці

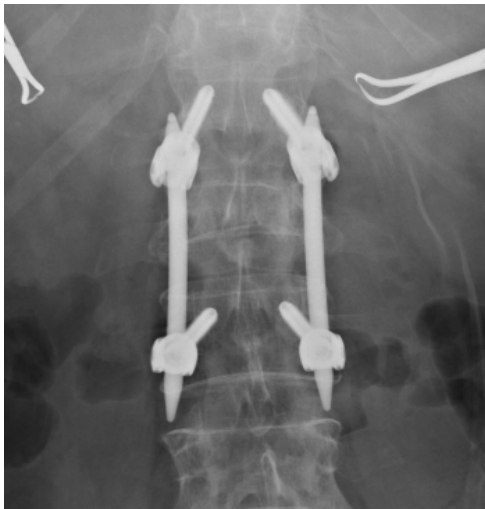
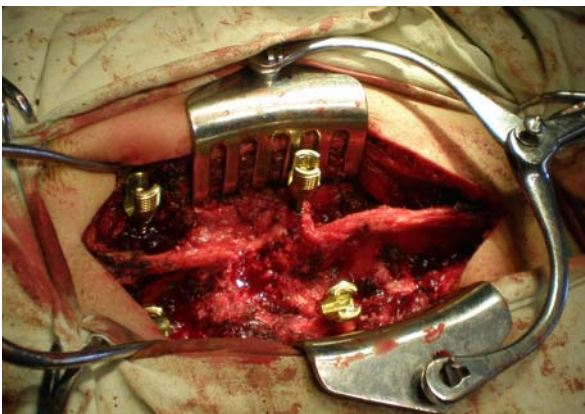


Рис. 10. Післяопераційні рентгенограми хворої П.



А



Б

Рис. 11. Інтраопераційні фотографії. А-відкрита постановка транспедикулярної системи; Б-черезшкірна постановка транспедикулярної системи

ня хворих у стаціонарі після операції достовірно нижча, ніж після відкритих операцій, і становила чотири доби [2].

З 2011 року даний вид втручань запроваджений у клінічну практику при хірургічному лікуванні травми хребта у відділі нейрохірургії на базі лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова.

**Методика проведення операцій.** Метод черезшкірної транспедикулярної фіксації полягає в уведенні гвинтів у тіла хребців через корінь дуги із заднього доступу з використанням спеціального інструментарію (платформа MAST, набір тубулярних ретракторів та мікрохірургічного інструментарію METRx) під рентгєнівським контролем. На рис. 2-6 наведено послідовні етапи операцій у вигляді інтраопераційних фотографій, відповідних ілюстрацій та даних рентгєнівського контролю.

**Клінічний випадок №1.** Хворий К., чоловік 52 років, переніс травму, госпіталізований у відділ нейрохірургії. Неврологічний статус без особливостей. Локальний больовий синдром. За даними рентгєнографії, підтверджено компресійний перелом тіла L III хребця, тип А. Проведено черезшкірну транспедикулярну фіксацію гвинтами

системою Sextant 2 (рис. 7, 8). Тривалість операції 103 хвилини.

**Клінічний випадок №2.** Хвора П., 58 років, травматичний компресійно-фрагментарний злам L II хребця, тип А, з больовим синдромом, явищами радикулопатії L2-L3 справа. Проведено черезшкірну фіксацію з транспедикулярними гвинтами фіксатором Sextant 2. Тривалість операції 65 хвилин.

Таким чином, хірургічний доступ при черезшкірних втручаннях має значно меншу травматичність та відповідає косметичним цілям (рис. 11,б), ніж відкритий доступ (рис. 11,а), цілком при цьому задовольняючи необхідну стабільність хребта після операції.

Середня тривалість черезшкірних операцій становила  $84,0 \pm 19,0$  хв, що є значно менше за тривалістю, ніж відкриті втручання з імплантацією транспедикулярних систем (у середньому за 2011 рік  $146,4 \pm 11,6$  хвилин).

#### Висновки

1. Метод черезшкірної транспедикулярної фіксації хребта є сучасним мініінвазивним втручанням, яке є оптимальним для хворих із переломами поперекових хребців травматичного генезу,

які не супроводжуються стисненням спинного мозку.

2. Даний вид операцій однаково ефективний як при компресійних, так і при фрагментарних переломах хребців.

3. Проведення черезшкірної фіксації пов'язане з меншою операційною травмою, меншою тривалістю втручання, хорошим косметичним ефектом порівняно з відкритими операціями.

#### Література

1. Гармиш А.Р. Малоинвазивная чрезкожная транспедикулярная стабилизирующая система "Sextant" в лечении компрессионных переломов позвоночника: материалы Конференції нейрохірургів України «Нові технології в нейрохірургії» (Ужгород, 26-28 квіт. 2006 р.) / А.Р. Гармиш, Е.Г. Педаченко. – Ужгород, 2006. – С. 59-60.
2. Гармиш А.Р. Опыт применения перкутанной транспедикулярной стабилизирующей системы «Sextant»: материалы IV з'їзду нейрохірургів України (Дніпропетровськ, 27-30 трав. 2008 р.) / А.Р. Гармиш, Ю.Е. Педаченко. – Дніпропетровськ, 2008. – С. 40.
3. Минимально инвазивный остеосинтез в лечении травмы пояснично-крестцового отдела позвоночника : материалы IV з'їзду нейрохірургів України (Дніпропетровськ, 27-30 трав. 2008 р.) / В.Г. Климовицкий, Г.В. Лобанов, С.А. Стегний [и др.]. – Дніпропетровськ, 2008. – С. 45.
4. Полищук Н.Е. Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы, клиника, диагностика, лечение) / Н.Е. Полищук, Н.А. Корж, В.Я. Фищенко. – К.: Книга плюс, 2001. – 388 с.
5. Практическая нейрохирургия: Руководство для врачей / Под ред. Б.В. Гайдара. – СПб.: Гиппократ, 2002. – 648 с.
6. Хірургічне лікування дискогенних мієлорадикулярних синдромів: точка зору нейрохірурга / Є.Г. Педаченко, С.В. Куцаєв, М.В. Хижняк [та ін.] // Ортопедия, травматол. и протезир. – 2004. – № 4. – С. 11-15.
7. Comparative percutaneous with open pedicle screw fixation in the treatment of thoracolumbar burst fractures without neurological deficit / Q.S. Huang, Y.L. Chi, X.Y. Wang [et al.] // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2008. – Vol. 46 (2). – P. 112-114.
8. Kim J.S. Minimally invasive anterior lumbar interbody fusion followed by percutaneous pedicle screw fixation for isthmic spondylolisthesis: minimum 5-year follow-up / J.S. Kim, W.G. Choi, S.H. Lee // Spine J. – 2010. – Vol. 10 (5). – P. 404-409.
9. Nerve injury to the posterior rami medial branch during the insertion of pedicle screws: comparison of mini-open versus percutaneous pedicle screw insertion techniques / G.J. Regev, Y.P. Lee, W.R. Taylor [et al.] // Spine J. – 2009. – Vol. 34 (11). – P. 1239-1242.
10. Park P. Percutaneous Lumbar Pedicle Screw Fixation / P. Park, K. Foley // European Musculoskeletal Review. – 2007. – Vol. 1. – P. 59-61.
11. Percutaneous pedicle screw fixation of the lumbar spine / K.T. Foley, S.K. Gupta, J.R. Justis [et al.] // Neurosurgical Focus. – 2001. – Vol. 10. – Issue 4. – P. E10.
12. Wang H.W. Percutaneous pedicle screw fixation through the pedicle of fractured vertebra in the treatment of type A thoracolumbar fractures using Sextant system: an analysis of 38 cases / H.W. Wang, C.Q. Li, Y. Zhou // Chin. J. Traumatol. – 2010. – Vol. 13 (3). – P. 137-145.

### ЧРЕЗКОЖНАЯ ТРАНСПЕДИКУЛЯРНАЯ ФИКСАЦИЯ ПОЗВОНОЧНИКА – ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ХИРУРГИИ МАЛЫХ ДОСТУПОВ ПРИ ТРАВМЕ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

*А.Ю. Токарский, В.Н. Шевага, А.М. Нетлюх, Р.В. Савка, В.М. Сало*

**Резюме.** Начиная с 2002 года в мире широко применяется техника чрезкожных вмешательств с использованием специальных инструментальных систем. Первой системой, изготовленной специально для чрезкожной транспедикулярной постановки винтов и переломах позвоночника, была система The CD Horizon® Sextant™ (Medtronic, Memphis, TN). С 2011 года данный вид вмешательств введен в практику хирургического лечения травмы позвоночника в клинике нейрохирургии на базе больницы скорой медицинской помощи г. Львова использованием рентгенангиографической установки Siemens Axiom artis для обеспечения рентгенконтроля. Проведено хирургическое лечение у двоих больных с острой неосложненной травмой позвоночника. Хирургический доступ при чрезкожных вмешательствах имеет значительно меньшую травматичность и лучший косметический эффект по сравнению с открытыми операциями, полностью удовлетворяя при этом требования к стабильности позвоночника после операции. Средняя продолжительность чрезкожных вмешательств составила  $84,0 \pm 19,0$  мин., что существенно ниже, чем при открытых операциях с имплантацией транспедикулярных систем (в среднем  $146,4 \pm 11,6$  минут), а средний койко-день составил в среднем  $5,5 \pm 1,5$  суток.

**Ключевые слова:** травма позвоночника, перелом позвонка, хирургическая стабилизация позвоночника, чрезкожная транспедикулярная фиксация.

**PERCUTANEOUS TRANSPEDICULAR SPINE FUSION – RECENT EXPERIENCE  
OF APPLYING MINI-ACCESS SURGERY FOR LUMBAR SPINE INJURY***A.Yu. Tokarskyi\*\**, *V.M. Shevaha\**, *A.M. Netliukh\**, *R.V. Savka\*\**, *V.M. Salo\*\**

**Abstract.** Since 2002 the technique of percutaneous interferences with the performance of special instrumental systems has been used worldwide. The first system designed specially for percutaneous transpedicular screw fixation in case of spine fractures was the system “The CD Horizon® Sextant™” (Medtronic, Memphis, TN). Since 2011 this type of interferences has been introduced into clinical practice in case of surgical treatment of a spine injury at the clinic of neurosurgery on the base of the L’viv Emergency Hospital, using the Siemens Axiom artis roentgenoangiographic unit to provide radio control. Two patients with acute uncomplicated spine injury were operated. A surgical approach in case of percutaneous interferences possesses considerably lower traumatism and a better cosmetic effect than an open operation, providing entirely a necessary stability after the operation. The average duration of percutaneous operations made up 84,0±19,0 min being considerably less than in open interventions with the insertion of transpedicular systems (146,4±11,6 min on the average), whereas the mean bed day made up 5,5±1,5 24-hours periods.

Key words: spine injury, vertebral fracture, surgical spine fusion, percutaneous transpedicular spine fusion.

\*National Medical University Named after Danylo Galyts’kyi (L’viv)

\*\*Municipal Emergency Clinical Hospital (L’viv)

Рецензенти: проф. В.Л. Васюк

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 217-224

доц. П.С.Ковальчук

Надійшла до редакції 30.01.2012 року

© А.Ю. Токарський, В.М. Шевага, А.М. Нетлюх, Р.В. Савка, В.М. Сало, 2012

**Науково-практична конференція  
з міжнародною участю**

**«Актуальні проблеми акушерської  
ендокринології та перинатології»**

**16 листопада 2012 року  
м. Київ**

Адреса оргкомітету:

ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України”  
вул. Платона Майбороди (Мануїльського), 8  
м. Київ, 04050  
тел. (044) 483-97-00, 483-80-67, 484-40-64



# Випадок з практики

УДК 616.37-006

*П.М. Ляшук<sup>1</sup>, І.В. Сходницький<sup>1</sup>, Л.І. Клименко<sup>2</sup>, Р.П. Ляшук<sup>1</sup>*

## ВИПАДОК ІНСУЛІНОМИ

1 – Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

2 – Чернівецький обласний клінічний ендокринологічний центр

**Резюме.** Наведено випадок інсуліноми, гіпоглікемічний синдром якої супроводжувався проявами, характерними для епілетичного нападу. Хірургічне видалення пухлини підшлункової залози призвело до видужання.

**Ключові слова:** інсулінома, підшлункова залоза, гіпоглікемічний синдром, епілепсія.

Інсулінома – інсулінопродукуюча пухлина, яка розвивається з  $\beta$  – клітин підшлункової залози (ПЗ) і клінічні прояви якої зводяться до розвитку гіпоглікемічного синдрому. Симптоматика останнього різноманітна, неспецифічна і не завжди корелює з рівнем глікемії та розміром пухлини [2]. Умовно виділяють дві групи симптомів – адренергічні (пов'язані з активацією симпатoadrenalової системи) та нейроглікопенічні (викликані енергетичним голодуванням мозкових клітин) [1, 3]. До адренергічних симптомів відносяться серцебиття, збудження, розширення зіниць, підвищення артеріального тиску. Нейроглікопенічні симптоми варіюють від легких порушень емоційно-психічної сфери до незворотних розладів регуляції серцево-судинної та дихальної систем. Кора та діенцефальні структури чутливіші до гіпоглікемії, тому вже за рівня глюкози у крові нижче 3 ммоль/л виникають дратівливість, порушення пам'яті, сонливість, апатія, неадекватні мова та вчинки. За глибокої гіпоглікемії виникають патологічні рефлекси, тонічні та клонічні судоми аж до коми.

Поліморфізм клінічних проявів інсуліноми, виступаючи на перший план нервово-психічні порушення і недостатня обізнаність лікарів загальної практики про цю недугу, часто призводить до того, що в результаті діагностичних помилок хворі тривало й безуспішно лікуються під різними діагнозами (епілепсія, тетанія, цереброваскулярні порушення, діенцефальний синдром, психози тощо) [4].

“Золотим стандартом” клінічної верифікації інсуліноми вважається 72-годинний тест із голодуванням. Характерна клінічна симптоматика протягом 12 годин розвивається у 35 % випадків, протягом 24 годин – у 75 %, протягом 48 годин – у 92 %, протягом 72 годин – у 99 % випадків [6]. Кома, що супроводжується зниженням рівня глюкози в крові нижче 2,5 ммоль/л і купірується внутрішньовенним уведенням 40 % розчину глюкози, свідчить про наявність інсуліноми. Для топічної діагностики використовують КТ, МРТ, екстракорпоральне та інтраопераційне УЗД, селективну

артеріографію [4, 5]. Методом вибору в лікуванні інсуліноми є хірургічне втручання (енуклеація пухлини, резекція ПЗ).

Наводимо спостереження з власної практики.

Хворий П., 38 років, протягом п'яти років знаходився під наглядом неврологів (лікувався амбулаторно і стаціонарно) з приводу епілепсії. Епізоди епілетичних нападів спочатку повторювалися від кількох нападів на рік до 8-10 за 2011 рік. Влітку минулого року, відпочиваючи на природі, хворий майже цілий день не приймав їжі і надвечір у нього розвинувся епілетичний напад, допомогли солодкі напої, які вливали йому в рот товариші. Через деякий час на цей факт звернув увагу ендокринолог і провів низку досліджень.

Терапевтичний статус пацієнта без особливостей. АТ – 135/70 мм рт.ст. Глюкоза крові натще – 3,9 ммоль/л; С-пептид – 6,8 нг/мл (норма – 1,1-4,4); інсулін – 32 мкОд/мл (норма – 2,6-24,9). КТ органів черевної порожнини: помірні дифузні зміни паренхіми ПЗ та печінки; на вентральній поверхні голівки ПЗ виявлено пухлину розміром 1,2 x 1,5 см (зміни характерні для neuroendocrine tumor). З діагнозом інсулінома пацієнта направлено для хірургічного лікування до Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова АМН України. Локальну резекцію вентрального сегмента голівки ПЗ проведено 30.11.2011 року. Патогістологічний висновок: інсулінома з ділянками помірної диференціації переважно солідної будови з великою кількістю гіалінозної стромы. Операційна рана загоїлась первинним натягом. Протягом двох останніх місяців епілетичні напади не спостерігались, рівень глюкози у крові в межах норми. Хворий перебуває під нашим спостереженням, почуває себе добре.

Наведений випадок демонструє той факт, що гіпоглікемічний синдром, зумовлений інсуліномою, супроводжувався клінічними проявами, характерними для епілетичного нападу. Тому при епілетиформних епізодах неясного генезу необхідно пацієнтів обстежити з метою виявлення інсуліноми. Низький рівень глюкози крові під

час епілептичного нападу або позитивний тест із голодуванням є підставою для топичної діагностики захворювання (КТ, МРТ).

#### Література

1. Инсулинома / Т.А. Бритвин, А.П. Калинин, О.П. Богатырев [и др.] // Пробл. эндокрин. патол. – 2004. – № 3. – С. 100-110.
2. Об ошибках в диагностике и лечении гормонально активных опухолей поджелудочной железы / Н.Н. Волобуев, В.Д. Сидоренко, М.Т. Чемодуров [и др.] // Клини. мед. – 1995. – № 2. – С. 75-77.
3. Ляшук П.М. Гіпоглікемічна кома / П.М. Ляшук В кн.: Клінічна ендокринологія. – Чернівці: Медуніверситет, 2006. – С. 28-29.
4. Пхакадзе А.Г. Инсулинопродуцирующая опухоль поджелудочной железы (инсулинома) – от подозрения до эффективного лечения / А.Г. Пхакадзе. В кн.: 100 избранных лекций по эндокринологии. – Харьков, 2009. – С. 277-282.
5. Инсулинома: состояние проблемы и собственное наблюдение / М.Б. Щербинина, С.В. Косинская, Т.В. Фатеева [и др.] // Клини. мед. – 2008 – № 2. – С. 70-76.
6. Service F.Y. The prolonged fast / F.Y. Service, N. Natt // Clin. Endocrin. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 3973-3974.

### СЛУЧАЙ ИНСУЛИНОМЫ

*П.М. Ляшук, И.В. Сходницький, Л.И. Клименко, Р.П. Ляшук*

**Резюме.** Приведен случай инсулиномы, гипогликемический синдром которой сопровождался проявлениями, характерными для эпилептического припадка. Хирургическое удаление опухоли поджелудочной железы привело к выздоровлению.

**Ключевые слова:** инсулинома, поджелудочная железа, гипогликемический синдром, эпилепсия.

### A CASE OF INSULINOMA

*P.M. Liashuk, I.V. Skhodnytskyi, L.I. Klimenko, R.P. Liashuk*

**Abstract.** A case of insulinoma is presented whose hypoglycemic syndrome was accompanied with manifestations typical of an epileptic attack. A surgical removal of the tumor of the pancreas resulted in recovery.

**Key words:** insulinoma, pancreas, hypoglycemic syndrome, epilepsy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 225-226

Надійшла до редакції 17.02.2012 року

# Сторінки історії

УДК 616.89(091)

І.П. Дишук<sup>1</sup>, І.Д. Шкробанець<sup>2</sup>, А.П. Левицька<sup>3</sup>, Ю.Ф. Азов<sup>3</sup>

## ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСНІЙ ПСИХІАТРИЧНІЙ ЛІКАРНІ 110 РОКІВ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці<sup>1</sup>  
 Головне управління охорони здоров'я Чернівецької ОДА<sup>2</sup>  
 Чернівецька обласна психіатрична лікарня<sup>3</sup>

**Резюме.** У статті наведені історичні етапи становлення і розвитку Чернівецької обласної психіатричної лікарні, її роль у наданні медичної допомоги мешканцям Буковинського краю. Висвітлена роль кафедри психіатрії і кафедри нервових хвороб в організації діагностичної,

лікувальної, консультативної роботи та підвищення професійного рівня лікарів-психіатрів і неврологів.

**Ключові слова:** психіатрична лікарня, історія, розвиток, структура, лікування, реабілітація.

*Что знаете вы о том,  
как сумасшедший любит разум?!  
Фридрих Ницше*

Першого травня 2012 року виповнюється 110 років Чернівецькій обласній психіатричній лікарні (ЧОПЛ). Історичні згадки про надання медичної допомоги душевно хворим Буковинського краю починаються з першої половини XIX сторіччя [4, 10]. Як свідчать історичні документи, перший госпіталь для психічно хворих був збудований у Чернівцях у 1833 році, який не зміг надати допомоги всім, хто її потребував, через невелику кількість ліжок. Психічно хворі зверталися до лікарів соматичного профілю. Їм призначали певне лікування, яке не було ефективним і хвороба прогресувала. Деяких осіб із заможних родин направляли до Львівської окружної психіатричної лікарні.

Центральне Медичне Управління Австро-Угорщини вимагало від Крайового Управління Буковини забезпечити піклування про психічно хворих, надавати їм належну допомогу. Про стан справ систематично інформувати Відень. У 1897 році Крайове Управління Буковини ухвалило рішення про будівництво психіатричної лікарні в м. Чернівці. Проект будівництва лікарні розробив архітектор Горец Яуснер, який, на той час, відповідав вимогам структури психіатричних лікарень Європи. Дев'ятого квітня 1899 року проект був затверджений Крайовим Управлінням Буковини. Для будівництва виділено 15 гектарів землі за межами міста. Будівництво фінансувалося з фонду імператора Австро-Угорщини Франца Йосифа та добровільних внесків громадян. Сьомого серпня 1900 року закладено перший камінь, а навесні 1901 року – збудовані перші три двоповерхові павільйони (нині – адміністративний корпус, корпус першого, восьмого, тринадцятого відділень та корпус третього і п'ятого відділень). Протягом 1901 – 1902 рр. будуються ще два лікувальних корпуси (сьогодні – друге і шосте відділення) і корпус харчоблоку. Впродовж одного

року і восьми місяців всі будівельні і оздоблювальні роботи були завершені. Шістнадцятого квітня 1902 року комісія прийняла будівництво.

Офіційне відкриття психіатричної лікарні відбулося 1 травня 1902 року. У кожному корпусі на першому поверсі розташовані палати та лікувальні підрозділи відділень. На другому поверсі знаходилась їдальня та кімната для відпочинку і розваг. Розміщення пацієнтів було диференційоване, а саме: відділення для попереднього обстеження (діагностичне) – 25 ліжок, відділення для лікування і постійного догляду (спокійні хворі) – 30 ліжок, відділення для неспокійних пацієнтів (небезпечних для оточуючих і для себе) – 45 ліжок. В основному лікування було платним. Витрати на утримання і лікування неможливих хворих здійснювалось із фонду імператора Франца Йосифа або за рахунок підприємців, поміщиків, працівники яких лікувались у лікарні.

Першим головним лікарем (директором) призначено Карла Цуркана (меморіальна дошка встановлена на фасаді адміністративного корпусу). Завідувачами відділень були лікарі Леон Кобилянський і Грегор. У 1907 році за проектом Карла Цуркана будуються ще два лікувальних павільйони (тепер – корпус сьомого і чотирнадцятого відділень і корпус дев'ятого, п'ятнадцятого і реанімаційного відділень), завідувачами відділень у цих павільйонах були лікарі Альфред Рамлер і Жозефіна Канель. Відповідно до статуту лікарні для належного обслуговування та лікування, догляду і нагляду за хворими медичний персонал (лікарі, медичні сестри) зобов'язаний проживати на території лікарні. З цією метою збудовані ще два двоповерхових житлових будинки, які сьогодні знаходяться за межами лікарні. За шість років збудовано шість лікувальних корпусів, адміністративний корпус, корпус харчоблоку, два житлових будинки для співробітників

лікарні, автономне водопостачання, електростанція, овочесховище, кілька приміщень для підсобного господарства. Відкрито рентгенкабінет, клінічну лабораторію, клуб, бібліотеку. Всі корпуси лікарні з'єднувалися між собою підземними переходами. Територію лікарні прикрашали декоративні дерева та кущі, квіткові клумби, оранжереї, фонтан, озеро, тіністі алеї, фруктовий сад. Лікарня стала зразковим архітектурно-парковим комплексом і повноцінним лікувально-профілактичним закладом. Все це давало можливість хворим лікуватися і відпочивати, що сприяло покращанню психічного здоров'я.

У діяльності психіатричної лікарні були періоди підйому і спаду. У часи Першої світової війни та румунського панування медична допомога психічно хворим занепадає. Лікарня позбавлена державного фінансування. Умови утримання хворих стали жахливими. Лікарня опинилася під загрозою закриття. Єдине джерело її існування – пожертвування. Директор лікарні доктор К. Декулеску доклав багато зусиль для збереження задовільного стану лікарні, проведення термінових ремонтних робіт у корпусах і забезпечення харчування хворих.

У період німецької окупації Буковини в лікарні було зруйновано устаткування, оснащення допоміжних служб, розграбовані матеріальні цінності. Від підсобного господарства майже нічого не залишилося.

Після звільнення Північної Буковини від німецької окупації настає період відновлення діяльності психіатричної лікарні. З квітня 1944 року по 28 лютого 1945 року посаду директора лікарні обіймав лікар Майєр Пінкус, а в березні 1945 року головним лікарем призначено к.мед.н. Марка Йосиповича Клеймана. У цьому ж році його змінив лікар Василь Пилипович Березніченко, а М.Й. Клейман обіймає посаду його заступника з медичної частини. Саме в цей час розпочата планова робота відбудови господарства лікарні, укомплектування її медичним персоналом, розширення ліжкового фонду, удосконалення методів лікування. Укомплектовані кадрами рентгенкабінет, клінічна лабораторія, аптека, стоматологічний кабінет, адміністративна частина. Відділення лікарні поповнилися досвідченими медичними сестрами із військового госпіталю, який розформувався в м. Проскурів (Хмельницький).

У 1952 році ЧОПЛ отримала статус Республіканської (до 1957 року). Кількість ліжок досягла 1000. Лікарня надавала допомогу не тільки хворим Чернівецької області, але й Тернопільської, Станіславської (Івано-Франківської), Кам'янець-Подільської (Хмельницької) та прилеглих районів Молдови.

У 1949 році головним лікарем призначається Наталя Федорівна Чубинець – досвідчений організатор, ініціативний та енергійний керівник. Вона очолювала лікарню до 1963 року. Саме в цей період лікарня набуває найкращого стану. У 1950 році на базі підсобного господарства лікарні в селі Чорторія Кіцманського району організова-

но два психіатричних відділення для хворих із хронічним перебігом, які переведені з психіатричної лікарні м.Чернівці. Організувалася психіатрична лікарня № 2, головними лікарями якої були С.О. Фурман, Ф.М. Гольденберг, В.І. Курик, М.Ф. Пясецький, В.Р. Петрюк.

У Чернівецькій психіатричній лікарні відкриті спеціалізовані відділення для хворих на алкоголізм і алкогольні психози, для інвалідів Великої Вітчизняної війни з психічними розладами, геронтологічне відділення. Крім клінічної лабораторії, організовані біохімічна, серологічна, бактеріологічна лабораторії, кабінет функціональної діагностики та дослідження вищої нервової діяльності.

Для оснащення лікарні, догляду хворих, покращання ефективності лікування потрібні значні кошти. Н.Ф. Чубинець науково обгрунтовує застосування контрольованих фізичних навантажень у пацієнтів на етапах реабілітаційного лікування. Це дало можливість диференційованого застосування трудотерапії з поетапним її розширенням від простої до більш складної трудової діяльності, яка не тільки покращала результати лікування пацієнтів, а й умови перебування в лікарні. Упродовж 1951-1958 рр. на базі лікарні створюються лікувально-трудова майстерні площею понад 100 кв.м. на 600 посадкових місць. Організовано понад 20 цехів різного профілю: виготовлення квітів, ткацький, швейний, художніх килимів, ремонту взуття, виготовлення матраців, столярний, картонажний, виготовлення гіпсових скульптур і статуеток та ін.

Впровадження етапного реабілітаційного лікування сприяло активізації змінених хворобою психічних функцій. У пацієнтів виник інтерес до праці, до життя, відроджувалася потреба спілкування. Хворі набували нову спеціальність. У них була матеріальна зацікавленість, їх праця оплачувалась. Крім трудотерапії в лікарні впроваджувалися медико-соціальні методи реабілітації. Набули широкого застосування психотерапія, лікувальна фізкультура, культотерапія, музикотерапія, бібліотекотерапія, гуртки художньої самодіяльності, вечори відпочинку, перегляд кінофільмів.

Успіхи в організації трудотерапії та технологій соціальної реабілітації, їх наукове обгрунтування, диференційоване застосування та ефективність дали можливість лікарні посісти провідне місце в Радянському Союзі. У 1959 році на базі ЧОПЛ проведено Республіканську науково-практичну конференцію з питань трудотерапії. За своїм масштабом конференція мала характер союзної. У ній взяли участь фахівці Москви, Ленінграда, Білорусії, республік Закавказзя, Середньої Азії. Упродовж 1960-1961 рр. на базі лікарні відбувалися декадникі, на яких підвищували кваліфікацію фахівці з організації і застосування трудотерапії усіх областей України.

У березні 1963 року головним лікарем призначається Павло Акимович Бульба, випускник Чернівецького медичного інституту, лікар-

психіатр. Саме в цьому році рішенням міського виконавчого комітету приміщення трудових майстерень були ліквідовані, мотивуючи тим, що не відповідають типовим проектам. Із поточного рахунку лікарні зняті позабюджетні кошти. Скорочується велика ділянка садово-паркового масиву. Озеро і тополина алея опинилися за межами лікарні. На території лікарні будуються багатопверхові житлові будинки, а згодом корпуси міської станції швидкої медичної допомоги, дитячої поліклініки, торговий центр «Формаркет», приватна парканя, стоянка автомобілів.

Починаючи з 1974 року, ЧОПЛ очолювали головні лікарі, організатори охорони здоров'я Куйбіда Улян Йосипович (1974-1977 рр.), Тарашан Олег Миколайович (1977-1986 рр.), Селезньов Євген Іванович (1986-1999 рр.), Сагалаєв Сергій Павлович (1999-2003 рр.), Калущкий В'ячеслав Васильович (2005-2011 рр.).

3 січня 2012 року посаду головного лікаря ЧОПЛ обіймає Анжела Петрівна Левицька, випускниця Буковинського державного медичного університету, яка розпочала свій трудовий шлях як лікар-психіатр у Чернівецькій психіатричній лікарні, обіймаючи послідовно посади завідувача денного стаціонару, організаційного консультативно-методичного відділу, завідувача психіатричного відділення.

Керівництво лікарні спрямовувало свої зусилля на створення належних умов перебування і лікування психічно хворих, дотримання належного санітарного стану відділень, впровадження сучасних методів лікування пацієнтів, контролю за якістю лікувального процесу. Цю важливу роботу виконували заступники головного лікаря з медичної частини, а саме: Клейман Марко Йосипович (1945-1949 рр.), Луневський (1949-1950 рр.), Мегриш Леонід Давидович (1950-1955 рр.), Манассон Олександр Соломонович (1955-1969 рр.), Мельник Людмила Тимофіївна (1969-1980 рр.), Селезньов Євген Іванович (1980-1986 рр.), Азов Юрій Федорович (1986 р. – по теперішній час), Бордюжан Дмитро Фокович (1990-1997 рр.), Бурміна Надія Олексіївна (1999-2000 рр.), Томашевський Юрій Володимирович (2000-2007 рр.), Січкач Олег Іванович (2007 р. – по теперішній час), а також старші лікарі: Дайн Єлізавета Григорівна (1953-1966 рр.), Підкоритова Лідія Іванівна (1966-1990 рр.). Значну консультативну допомогу надавали лікарі-консультанти, кандидати медичних наук, лікарі вищої кваліфікаційної категорії за спеціальністю «Психіатрія» Касько Ганна Пилипівна (1975-2004 рр.) та доцент Дишук Іван Петрович (2010 р. – по теперішній час), а також завідувачі кафедри психіатрії і кафедри нервових хвороб, доценти, асистенти.

Найважчим періодом функціонування психіатричної лікарні, догляду та лікування хворих був кінець 80-х та 90-ті роки, коли вона опинилася на межі виживання. Україна стала на шлях нових економічних відносин. Відсутність досвіду в керівників охорони здоров'я працювати в рин-

кових умовах, розбалансування в управлінні охороною здоров'я та лікувально-профілактичними закладами, щорічне скорочення фінансування призвели до руйнації та занепаду лікарні. Погіршилися матеріальні можливості, відсутні кошти на догляд за хворими, на медикаменти і харчування. Дефіцит коштів для оплати комунальних послуг: тепло-, електро-, водопостачання. Комунікації лікарні та покрівля лікувальних корпусів вийшли з ладу. Не оплачувалася робота персоналу лікарні. Співробітники лікарні йшли у відпустку без збереження зарплати або звільнялися і виїздили за кордон, де доглядали за людьми літнього і старечого віку, інвалідами, дітьми. У колективі лікарні панувала невпевненість, розгубленість, пасивність, розпач.

Керівництво лікарні шукало шляхи виходу з кризової ситуації. Спираючись на розуміння і підтримку завідувачів відділень, лікарів, середнього і молодшого медперсоналу керівництво прийшло до висновку, що труднощі необхідно долати самостійно загальними згаданими діями.

Деяку матеріальну допомогу надавали окремі промислові підприємства та сільськогосподарські об'єднання, власники приватного сектору, релігійні об'єднання, окремі громадяни. Лікарня здавала в оренду приміщення, не призначені для діагностичного і лікувального процесу. Накопичувалися позабюджетні кошти, які спрямовувалися на покращання харчування, лікування та утримання хворих. Цьому сприяла кваліфікована медична допомога, професіоналізм, милосердя, людяність і доброта медичного персоналу.

У становленні та розвитку ЧОПЛ, психіатричної і неврологічної служб області надавала кафедра психіатрії і кафедра нервових хвороб Буковинського державного медичного університету (тоді Чернівецького державного медичного інституту) [1].

Кафедра нервових хвороб була організована в 1945 році. Її засновником був д.мед.н., професор Сергій Миколайович Савенко, учень академіка Б.М. Маньковського, який очолював кафедру до 1973 року, а з 1973 по 1976 рр. працював професором кафедри [2, 3]. На кафедрі працювали доценти М.Б. Маньковський, М.Г. Тарарієв, Ю.Г. Прасол, асистенти Є.Г. Дайн, Ю.Г. Рузінова, Л.М. Фельдман, В.М. Паляниця, І.Я. Кричун.

За значний внесок у неврологічну науку, підготовку лікарських і науково-педагогічних кадрів за клопотання кафедри (зав. – доцент І.П. Дишук) та підтримки Обласного науково-медичного товариства невропатологів, психіатрів та наркологів 28 квітня 1994 року кафедрі нервових хвороб, психіатрії та медичної психології присвоєно ім'я С.М. Савенка.

Кафедра психіатрії була заснована в 1945 році. Її засновником, організатором і завідувачем до 1951 року була д.мед.н., професор Ніна Павлівна Татаренко, учениця академіка В.П. Протопова [7]. Першими асистентами були кандидати

медичних наук Н.М. Зотіна, Є.Г. Дайн, М.Й. Клейман.

У 1953 році завідувачем кафедри психіатрії обраний д.мед.н., професор Георгій Юрійович Маліс, учень академіка В.П. Осипова [5]. Основний науковий напрямок Г.Ю. Маліса і співробітників кафедри – вивчення етіології і патогенезу шизофренії. Г.Ю. Маліс вважав, що певні успіхи в цьому напрямку можуть бути досягнуті спільними зусиллями науковців-психіатрів та інших клінічних і теоретичних дисциплін: мікробіології, вірусології, біохімії, патологічної фізіології. Наукові дослідження проводили не тільки співробітники відповідних кафедр, але й практичні лікарі-психіатри: М.Л. Авербух, Н.Ф. Чубинець, С.З. Рахленко, Є.С. Ніколенко, Х.В. Фінкельштейн та ін. Підсумок цих досліджень викладено у монографії Г.Ю. Маліса «К етіології шизофренії» (1959), яка у 1961 році з доповненнями вийшла з друку в Нью-Йорку. За редакцією Г.Ю. Маліса випускалися збірники наукових праць лікарів-психіатрів ЧОПЛ. Асистентами кафедри працювали кандидати медичних наук М.Й. Клейман і Г.П. Касько.

У 1968 році завідувачем кафедри психіатрії обраний доцент (з 1973 р. – професор) Юрій Андрійович Антропов [6]. Основні наукові напрямки кафедри – вивчення патогенезу, клініки та перебігу психічних розладів при органічних ураженнях головного мозку. Асистентами кафедри працювали Г.П. Касько, В.І. Курик, І.П. Дишук, доцент В.М. Підкамінний.

З 1973 по 1977 рік кафедру нервових хвороб очолював д.мед.н., професор Петро Власович Волошин. Під його керівництвом продовжувалися наукові дослідження, започатковані професором С.М. Савенком, присвячені судинній патології головного мозку. Викладацький склад кафедри: доцент Ю.Г. Прасол, асистенти – В.М. Паляниця, І.Я. Кричун, В.С. Животошук.

У 1978 році кафедра нервових хвороб і кафедра психіатрії були об'єднані в кафедру нервових хвороб та психіатрії, яку очолив професор Ю.А. Антропов. У 1979-1980 рр. тимчасово виконували обов'язки завідувача кафедри доцент В.М. Підкамінний і доцент Ю.Г. Прасол.

У 1981 році завідувачем кафедри нервових хвороб та психіатрії обраний д.мед.н., професор Василь Кирилович Чернецький. Він очолював кафедру до 1992 року, а з 1992 по 2012 рік обіймав посаду професора кафедри [8, 9]. Головним науковим напрямком кафедри було вивчення компенсаторно-приспосувальних механізмів при хронічній недостатності мозкового кровообігу. Викладацький склад курсу нервових хвороб: доцент Ю.Г. Прасол, асистенти – В.М. Паляниця, І.Я. Кричун, Н.В. Васильєва, І.І. Кричун, а курсу психіатрії – доцент В.М. Підкамінний, доцент І.П. Дишук, асистент В.І. Курик.

У 1992 році завідувачем кафедри нервових хвороб і психіатрії обраний доцент Іван Петрович Дишук, учень професора С.М. Савенка, який

після практичної роботи лікарем-невропатологом навчався в аспірантурі на кафедрі нервових хвороб (1969-1972 рр.), а згодом обіймав посади асистента (1973-1986 рр.), доцента (1987-1992 рр.), завідувача кафедри (1992-1998 рр.), а з 1998 року і до тепер – доцент кафедри. З 1977 по 1980 рр. доцент І.П. Дишук перебував у закордонному відрядженні в Алжирській Народній Демократичній Республіці, де обіймав посаду завідувача кафедри і психіатричної клініки медичного факультету університету м. Оран. І.П. Дишук приділяв значну увагу підвищенню професійної майстерності лікарів-психіатрів міста та області, сприяв покращанню творчих зв'язків кафедри і практичної психіатрії. Він є співавтором першого фундаментального українського підручника «Психіатрія» (2001), друге видання якого відбулося у 2011 році. У цей період викладацький колектив поповнився молодими асистентами: В.М. Пашковський, В.Г. Деркач, Р.І. Рудницький, С.М. Русіна, К.І. Дишук, Т.І. Лазук.

У 1998 році кафедру нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С.М. Савенка очолив д.мед.н. професор Валерій Мелетійович Пашковський [8]. Основними науковими напрямками кафедри є вивчення структурно-функціональних особливостей порушення кровопостачання головного мозку та патогенезу захворювань нервової системи та психічних розладів. Сьогодні на кафедрі працюють неврологи: доценти І.І. Кричун, І.І. Кривецька, Н.В. Васильєва, О.Б. Яремчук, О.О. Жуковський, І.І. Білоус, асистенти – О.О. Філіпець, В.В. Колесник, психіатри та медичні психологи: доценти І.П. Дишук, В.Г. Деркач, Р.І. Рудницький, С.М. Русіна, Н.С. Карвацька, асистенти – В.І. Курик, О.С. Юрценюк, С.Д. Савка, Н.В. Гринько, А.А. Федоруца. Викладацький колектив кафедри приділяє значну увагу підвищенню професійного рівня лікарів-психіатрів і неврологів міста та області та наданню діагностичної і лікувальної допомоги.

На початок 2012 р. ЧОПЛ нараховує 570 ліжок і включає 12 стаціонарних відділень та диспансерне відділення. П'ять загальнопсихіатричних відділень: 1-ше (зав. – Л.О. Кравченко), 2-ге (зав. – І.Ю. Блажина), 7-ме (зав. – В.П. Бурма), 8-ме (зав. – Л.І. Кравченко), 9-те (зав. – В.А. Огородник), спеціалізовані відділення: неврологічне (зав. – З.А. Мудрик), реанімаційне та інтенсивної терапії (зав. – О.М. Камінський), невротичних розладів та межових станів (зав. – А.В. Федотова), дитяче та підліткове (зав. – В.Д. Шевчук), соматопсихіатричне (зав. – І.В. Яковенко), інфекційне психіатричне (зав. – Н.П. Коваленко), кризових станів (зав. – Т.Ш. Янюк), диспансерне відділення з денним стаціонаром (зав. – С.М. Петрусєва).

Співробітники відділень, залучаючи добровільні внески спонсорів, окремих громадян, вкладаючи власні кошти, проводять поточний ремонт, підтримують належний санітарний та естетичний стан відділень, створюють задовільні умови пере-

бування та догляду за хворими. Лікарі впроваджують сучасні методи обстеження і лікування хворих, дотримуючись вимог наказу МОЗ України № 59 від 05.02.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Психіатрія». В останні роки проведено реконструкцію корпусу колишніх трудових майстерень, куди переведено диспансерне відділення, яке відповідає сучасним вимогам. Упродовж року воно обслуговує в середньому 50 тис. звернень. Проведено капітальний ремонт корпусу харчоблоку та суміжних приміщень, заміна покрівлі і зовнішній ремонт лікувальних корпусів.

На перше січня 2012 року у ЧОПЛ працює 809 співробітників, із них лікарів – 105, в тому числі з вищою і першою категорією – 59, медичних сестер – 263, молодших медичних сестер – 309, обслуговуючого персоналу – 132. У штатному розкладі кожного відділення є лікарі-психологи, випускники Буковинського державного медичного університету, які супроводжують терапевтичний процес, надають медико-психологічну допомогу хворим. У структурі лікарні є діагностичні і терапевтичні підрозділи, а саме: кабінет функціональної діагностики (зав. – Н.О. Батіг), клінічно-діагностична лабораторія (зав. – В.П. Дубковецька), рентгенкабінет (зав. – С.Г. Вакарюк), патопсихологічна лабораторія (зав. – Н.М. Падурян), амбулаторна судово-психіатрична експертна комісія (зав. – Ж.В. Васкан), фізіотерапевтичне відділення (зав. – З.М. Мойсюк), кабінет голкорексфлексотерапії (зав. – Л.О. Боднар), аптека (зав. – В.О. Галкіна).

Сьогодні психіатрична лікарня є найбільш вражаючим прикладом міцності найдостойніших традицій вітчизняної психіатрії. ЧОПЛ є багато-профільним лікувально-профілактичним та методологічним центром забезпечення медичної допомоги хворим на психічні розлади. Вона успішно справляється із завданням лікування і забезпечення належних умов догляду хворих. У лікарні сформувався колектив висококваліфікованих лікарів-психіатрів, психологів, неврологів та суміжних спеціальностей, середнього медичного персоналу, які люблять і добре знають свою роботу. Співробітники не тільки підтримують належні умови функціонування лікарні, покращують надання медичної допомоги пацієнтам, але й усвідомлюють завдання на перспективу:

1. Впровадження в практику сучасних методів діагностики та лікування хворих на рівні світових стандартів.
2. Впровадження технологій трудової та соціальної реабілітації з метою покращання якості життя психічно хворих.
3. Захист людей, що страждають на психічні розлади за наявності у них моральних, етичних, правових, традиційних та релігійних конфліктів. Подолання стигматизації в психіатрії.

4. Впровадження сучасних підходів у діяльності лікарів-психіатрів із питань збереження та охорони психічного здоров'я населення.
5. Протидія, на користь пацієнтів, іншим конкуруючим «спеціалістам», що втручаються у сферу психічного здоров'я людей.
6. Подолання негативного громадського ставлення до психіатрії. Забезпечити позитивний імідж психіатрії в суспільстві.
7. Удосконалення психіатричної соціальної служби з метою захисту соціальних прав психічно хворих та допомоги їм у побутових і соціальних питаннях.

#### Література

1. Дишук І.П. Кафедра нервових хвороб та психіатрії / І.П. Дишук // Сторінки історії Чернівецького мед. ін-ту. – Чернівці, 1994. – С. 32-35.
2. Дишук І.П. Сторінки історії кафедри нервових хвороб Чернівецького медичного інституту / І.П. Дишук // Укр. вісн. психоневрол. – 1996. – Т. 4, вип. 2 (9). – С. 99-103.
3. Дишук І.П. Сергій Миколайович Савенко (до 100-річчя від дня народження) / І.П. Дишук // Бук. мед. вісник. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 219-221.
4. Дишук І.П. Форум вчених і практиків / І.П. Дишук // Вісн. психіатрії та психофармакології. – 2003. – № 1 (3). – С. 93-94.
5. Дишук І.П. Життєвий і творчий шлях професора Георгія Юрійовича Маліса – видатного вченого, лікаря, завідувача кафедри психіатрії Чернівецького державного медичного інституту / І.П. Дишук // Вісн. психіатрії та психофармакол. – 2005. – № 1 (7). – С. 122-126.
6. Дишук І.П. Юрій Андрійович Антропов (до 80-річчя від дня народження) / І.П. Дишук // Бук. мед. вісник. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 145-146.
7. Дишук І.П. Професор Татаренко Ніна Павлівна – засновник кафедри психіатрії та її завідувач (1945-1951 рр.) Чернівецького державного медичного інституту (до 110-річчя від дня народження) / І.П. Дишук // Бук. мед. вісник. – 2010. – Т. 14, № 4 (56). – С. 179-182.
8. Пашковський В.М. До історії кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С.М. Савенка / В.М. Пашковський, В.К. Чернецький, І.П. Дишук // Клін. та експерим. патол. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 78-86.
9. Пішак В.П. Чернецький В.К. – 80 років від дня народження та 60 років наукової, педагогічної та практичної діяльності / В.П. Пішак, В.М. Пашковський, І.П. Дишук // Чернівці: Медакадемія, 2004. – 127 с.
10. Сагалаєв С.П. Сторінки історії психіатричної допомоги на Буковині 1902-2002 роки / С.П. Сагалаєв, Г.П. Касько. – Чернівці: Місто, 2002. – 60 с.

## ЧЕРНОВИЦЬКОЇ ОБЛАСТНОЇ ПСИХІАТРИЧЕСЬКОЇ БОЛЬНИЦІ 110 ЛЕТ

*И.П. Дишук, И.Д. Шкробанец, А.П. Левицкая, Ю.Ф. Азов*

**Резюме.** В статье приведены исторические этапы становления и развития Черновицкой областной психиатрической больницы, ее роль в оказании медицинской помощи жителям Буковинского края. Показана роль кафедры психиатрии и кафедры нервных болезней в организации диагностической, лечебной, консультативной работы и повышения профессионального уровня врачей-психиатров и неврологов.

**Ключевые слова:** психиатрическая больница, история, развитие, структура, лечение, реабилитация.

## CHERNIVTSI REGIONAL PSYCHIATRIC HOSPITAL HAS TURNED 110 YEARS

*I.P. Dyshchuk, I.D. Shkrobanets, A.P. Levyts'ka, Yu.F. Azov*

**Abstract.** The article deals with historical stages of the forming and development of the Chernivtsi Regional Psychiatric Hospital, its role in providing medical aid to Bukovinian inhabitants. It ascenrtains the role of the Department of Psychiatry and Neurology in the organization of the diagnostics, treatment, consultation work and raising the professional level of psychiatrists and neurologists.

**Key words:** psychiatric hospital, history, development, structure, treatment, rehabilitation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)  
The Chief Board of Health Care of Chernivtsi RSA (Chernivtsi)  
Regional Psychiatric Hospital (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.І. Чебан

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 227-232

Надійшла до редакції 19.03.2012 року



## ЗМІСТ

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

<b>Безсмертний Ю.О.</b> ЕНДОТЕЛІАЛЬНА СЕКРЕЦІЯ ВАЗОАКТИВНИХ МОЛЕКУЛ У РІЗНІ ПЕРІОДИ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ ПРИ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ .....	3
<b>Вавілова Л.Л.</b> МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА СУПУТНИХ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ ЗА ДОПОМОГОЮ АГОНІСТА PPA-Г РЕЦЕПТОРІВ.....	7
<b>Васюк В.Л., Брагар О.А., Ковальчук П.Є.</b> ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕЛОМІВ ПЛЕЧОВОЇ КІСТКИ З ВИКОРИСТАННЯМ ТЕХНОЛОГІЙ ІНТРАМЕДУЛЯРНОГО ОСТЕОСИНТЕЗУ .....	14
<b>Волошин О.І., Доголіч О.І., Волошина Л.О., Гавриш Л.О.</b> ВІКОВІ ТА СТАТЕВІ АСПЕКТИ КОМОРИДНОЇ ТА СУПУТНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ (РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ) .....	20
<b>Волошин О.І., Ілащук Т.О., Бачук-Понич Н.В., Окіпняк І.В.</b> ЕКСТРАКТ ГІНГКО БІЛОБА ЯК ЗАСІБ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ .....	24
<b>Волошин О.І., Присяженюк В.П., Вівсьяник В.В., Павлюкович Н.Д.</b> ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ “ВІТА-МЕЛАТОНІН” У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ НЕВІРУСНОГО ПОХОДЖЕННЯ.....	28
<b>Гавалешко В.П., Цибульський С.В., Манюх Х.Ю.</b> ЗАЛЕЖНІСТЬ ГЕОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ОПОРНИХ ЗУБІВ ВІД ЇХ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ НАЛЕЖНОСТІ І ПОЛОЖЕННЯ В ЗУБНІЙ ДУЗІ .....	34
<b>Гаморак Г.П.</b> АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ЛАКТОБАКТЕРИНУ СТОСОВНО ПАТОГЕННИХ ТА УМОВНО-ПАТОГЕННИХ ЕНТЕРОБАКТЕРІЙ ТА ІНШИХ МІКРООРГАНІЗМІВ, ЯКІ ФОРМУЮТЬ ДИСБАКТЕРІОЗ КИШЕЧНИКУ БЛИХ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ АПЛІКАЦІЇ ІТАКОНОВОЇ КИСЛОТИ .....	38
<b>Гараніна Т.С., Житарюк Л.В.</b> ГАЛІТОЗ ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО КОРЕКЦІЇ.....	43
<b>Гасюк П.А., Ройко Н.В.</b> МОРФОЛОГІЯ ПЕРВИННОЇ МІНЕРАЛІЗАЦІЇ ЕМАЛІ НА ЕТАПІ АМЕЛОГЕНЕЗУ .....	47
<b>Домбровський Д.Б., Пишборовська Ю.Р.</b> ВПЛИВ МУЛЬТИПОТЕНТНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ НА ПРОЦЕСИ РЕГЕНЕРАЦІЇ ТА АНГІОГЕНЕЗУ ЗА УМОВ ІШЕМІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ .....	50
<b>Доцюк Л.Г., Бойчук Т.М., Кушнір І.Г., Косошук Г.І.</b> ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКАДІАННОГО РИТМУ ФУНКЦІЇ НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НЕФРИТІ .....	56
<b>Задорожна Б.В.</b> КЛІНІЧНО-БІОХІМІЧНІ ЗІСТАВЛЕННЯ ПРИ КІРКОВО-ВОГНИЩЕВОМУ СИНДРОМІ ВІДДАЛЕНОГО ПЕРІОДУ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ.....	59
<b>Зайцев В.І., Миндреску О.І., Браславська І.З., Ключевська Т.М., Міняйло Л.Б., Ключевська Я.Д.</b> ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ .....	64
<b>Ішков М.О., Бєліков О.Б., Бурденюк І.П.</b> ХАРАКТЕР МІКРОФЛОРИ КОРЕНЕВИХ КАНАЛІВ ПРИ ХРОНІЧНИХ ВЕРХІВКОВИХ ПЕРІОДОНТИТАХ ТА ЇЇ ПОРІВНЯЛЬНА ЧУТЛИВІСТЬ ДО ДІЇ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ IN VITRO .....	67
<b>Кавуля Е.В.</b> ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ ПЛАЗМИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ .....	70
<b>Каспрук Н.М., Коваль Г.Д.</b> ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ ПРИ АЛЕРГІЧНОМУ РИНИТІ .....	75
<b>Кричун І.І., Пашковський В.М.</b> ЗМІНИ КОНЦЕНТРАЦІЇ В ПЛАЗМІ КРОВІ МАРКЕРІВ АПОПТОЗУ ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ВЕГЕТО-СУДИННУ ДИСТОНІЮ ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ .....	78

<i>Козловська Х.Ю.</i> ПОКАЗНИКИ ПРОФІБРОГЕННИХ ЦИТОКІНІВ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ І ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК.....	83
<i>Косілова С.Є.</i> ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ УРОГЕНІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ НА ГОРМОНАЛЬНУ ФУНКЦІЮ ЯЄЧНИКІВ .....	89
<i>Ларін О.С., Хоперія В.Г., Васько В.В.</i> ЗНАЧЕННЯ АКТИВАЦІЇ АКТ У КАНЦЕРОГЕНЕЗИ ПУХЛИН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ .....	91
<i>Лучак М.В., Гнатейко О.З., Лук'яненко Н.С., Ковалів І.Б.</i> ОЦІНКА СТАНУ АНТИПРОТЕАЗНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ У РЕГІОНАХ ІЗ ХІМІЧНИМ ТА РАДІАЦІЙНИМ ХАРАКТЕРОМ ЗАБРУДНЕННЯ .....	95
<i>Ніцович І.Р., Андрієць О.А., Семеняк А.В., Приймак С.Г., Бербець А.М.</i> КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ТЕРАПІЇ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ У ВАГІТНИХ.....	98
<i>Польова С.П., Чайківська С.І., Клічук Р.В.</i> МІСЦЕ ДОПЛЕРОМЕТРІЇ У ДІАГНОСТИЦІ ПОРУШЕНЬ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ЖІНОК, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ .....	102
<i>Попадинець О.Г.</i> МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ У СТІНЦІ СЕЧОВОГО МІХУРА ЩУРІВ СТАРЕЧОГО ВІКУ У ВІДПОВІДЬ НА ГОСТРУ ПОВНУ ЗАТРИМКУ ВІДТОКУ СЕЧІ.....	105
<i>Ринжук Л.В., Ринжук В.Є.</i> БЕЗСИМПТОМНА БАКТЕРІУРІЯ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕХАНІЗМИ КОЛОНІЗАЦІЇ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ.....	108
<i>Семеняк А.В.</i> ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК ІЗ ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВНУТРІШНІХ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ .....	111
<i>Склярів Є.Я., Радченко Л.М.</i> ПАРАМЕТРИ МЕТАБОЛІЗМУ ТА ОСОБЛИВОСТІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ В ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ ТА ХОЛЕЛІТІАЗОМ.....	114
<i>Струк В.І., Митченко О.В., Рожко В.І.</i> АНАЛІЗ КРОВООБІГУ СУДИН ПАРОДОНТА ОПОРНИХ ЗУБІВ ПРИ ВИБОРІ ФІКСУЮЧИХ ЕЛЕМЕНТІВ БЮГЕЛЬНИХ КОНСТРУКЦІЙ.....	117
<i>Федорук О.С., Владиченко К.А.</i> АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ДЕКАСАНУ ЯК ПРИГАЦІЙНОЇ РІДИНИ ПІСЛЯ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЇ РЕЗЕКЦІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ .....	120
<i>Цубер В.Ю., Кадамов Ю.Ш.</i> СТРЕС-ІНДУКОВАНА ЗМІНА ВМІСТУ КОРТИЗОЛУ В РОТОВІЙ РІДИНІ МОЛОДИХ ЛЮДЕЙ ЯК ПОКАЗНИК ДЕЗАДАПТАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ .....	123
<i>Шевчук В.В.</i> ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, АСОЦІЙОВАНИЙ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ.....	127
<i>Юзвизица О.В.</i> ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ІЗ КАЛЬЦИНОЗОМ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ.....	132

## **НАУКОВІ ОГЛЯДИ**

<i>Беліков О.Б., Гавалешко В.П., Никоряк Г.І.</i> КРИТЕРІАЛЬНІСТЬ У ВИБОРІ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПРЕМЕДИКАЦІЇ В АМБУЛАТОРНІЙ ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-СТОМАТОЛОГА .....	139
<i>Владимирський А.В., Мозговой В.В., Мельничук О.М., Навчук І.В.</i> ВИЗНАЧЕННЯ КЛЮЧОВИХ АСПЕКТІВ ЕЛЕКТРОННОГО МЕНЕДЖМЕНТУ ЯК СТРАТЕГІЧНОГО НАПРЯМКУ РОЗВИТКУ ОРГАНІЗАЦІЇ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.....	144
<i>Глазков Э.А.</i> АДАПТАЦІЯ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ К УСЛОВИЯМ ЖИЗНИ И УЧЁБЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	149
<i>Гринь В.К., Бассов О.І., Ватутін М.Т., Воробйов А.С.</i> РОЛЬ СИСТЕМИ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕІНАЗ ТА ЇХ ТКАНІННИХ ІНГІБІТОРІВ У ФОРМУВАННІ ПОСТІНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	152
<i>Иванов А.В., Опрышко В.И.</i> ОБОСНОВАНИЕ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	156

<i>Левицька С.А., Сидорчук Л.П., Сидорчук І.Й.</i> ГЕНЕТИЧНО-ІМУНОЛОГІЧНІ ПРЕДИКТОРИ ХРОНІЧНИХ СИНУЇТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	160
<i>Проданчук А.І., Кіюн І.Д., Кройтор М.О.</i> ЗАХВОРЮВАННЯ ПАРОДОНТА І СОМАТИЧНА ПАТОЛОГІЯ .....	164
<i>Ташук В.К., Федів О.І., Пересунько К.О.</i> АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА МЕНОПАУЗАЛЬНИЙ МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: КАРДІОЛОГІЧНА ЧИ ГІНЕКОЛОГІЧНА ПРОБЛЕМА? .....	169
<i>Христич Т.М., Федів О.І., Глюшина А.А., Телекі Я.М., Оліник О.Ю.</i> ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ПЕРЕБІГУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	174

### **СОЦІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

<i>Маркарян А.Г., Мардяян М.А., Нариманян М.З.</i> СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И УРОВЕНЬ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ВРАЧЕЙ.....	179
<i>Таралло В.Л., Горський П.В., Бідучак А.С.</i> ВИЗНАЧЕННЯ РЕСУРСІВ ПРИ ПЛАНУВАННІ ЗАХОДІВ ЩОДО УКРІПЛЕННЯ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ .....	185
<i>Тодоріко Л.Д., Підвербецька О.В.</i> ПОШИРЕНІСТЬ ТА КЛІНІЧНО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ТА ХВОРИХ НА СНІД У ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ .....	194

### **МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

<i>Покришко О.В., Шкільна М.І., Дем'яненко В.В.</i> ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ЛЯМБЛІОЗУ ЗА ДОПОМОГОЮ СВІТЛООПТИЧНОЇ МІКРОСКОПІЇ ТА ПОЛЯРИЗОВАНОЇ ФЛУОРЕСЦЕНЦІЇ .....	198
---	-----

### **ДИСКУСІЙНІ СТАТТІ**

<i>Чуйко А.Н., Левандовский Р.А., Беликов А.Б., Шинчуковский И.А., Алымбаев Р.С.</i> ГЛОССАРИЙ ОСНОВНЫХ ПОНЯТИЙ, ТЕРМИНОВ, ОПРЕДЕЛЕНИЙ И ЗАВИСИМОСТЕЙ В БИОМЕХАНИКЕ ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ И СТОМАТОЛОГИИ .....	201
--	-----

### **ОБМІН ДОСВІДОМ**

<i>Білецький С.В., Крикливець Л.Г., Бойко В.В., Марчук Я.М.</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ ФУНКЦІОНУВАННЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ У ПОЛІКЛІНІЦІ № 3 М. ЧЕРНІВЦІ .....	213
<i>Токарський А.Ю., Шевага В.М., Нетлюх А.М., Савка Р.В., Сало В.М.</i> ЧЕРЕЗШКІРНА ТРАНС-ПЕДИКУЛЯРНА ФІКСАЦІЯ ХРЕБТА – ПЕРШИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ХІРУРГІЇ МАЛИХ ДОСТУПІВ ПРИ ТРАВМІ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА.....	217

### **ВИПАДОК З ПРАКТИКИ**

<i>Ляшук П.М., Сходницький І.В., Клименко Л.І., Ляшук Р.П.</i> ВИПАДОК ІНСУЛІНОМИ .....	225
---	-----

### **СТОРІНКИ ІСТОРІЇ**

<i>Дишук І.П., Шкробанець І.Д., Левицька А.П., Азов Ю.Ф.</i> ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСНІЙ ПСИХІАТРИЧНИЙ ЛІКАРНІ 110 РОКІВ .....	227
--	-----

## CONTENTS

### ORIGINAL RESEARCHES

---

<b>Bezsmertnyi Y.O.</b> ENDOTHELIAL SECRETION OF VASOACTIVE MOLECULES IN DIFFERENT PERIODS OF REPARATIVE OSTEOGENESIS IN HYPERHOMOCYSTEINEMIA.....	3
<b>Vavilova L.L.</b> CHANCES OF CORRECTING INSULIN RESISTENCE AND CONCOMITANT METABOLIC DISORDERS UNDER EXPERIMENTAL CONDITIONS BY MEANS OF THE AGONIST OF PPA-Y RECEPTORS.....	7
<b>Vasiuk V.L., Brahar O.A., Kovalchuk P.Ye.</b> REMOTE RESULTS OF TREATING FRACTURES OF THE HUMERUS, USING TECHNOLOGIES OF INTRAMEDULLARY OSTEOSYNTHESIS .....	14
<b>Voloshyn O.I., Doholich O.I., Voloshyna L.O., Havrysh L.O.</b> AGE AND SEX-RELATED ASPECTS OF COMORBID AND CONCOMITANT PATHOLOGY IN PATIENTS WITH GOUT (A RETROSPECTIVE RESEARCH) .....	20
<b>Voloshyn O.I., Ilaschuk T.O., Bachuk-Ponych N.V., Okipniak I.V.</b> EXTRACT OF GINKGO BILOBA AS A DRUG FOR OPTIMIZING TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE WITH CONCOMITANT CHRONIC NONCALCULOUS CHOLECYSTITIS .....	24
<b>Voloshyn O.I., Prisyazhniuk V.P., Vysiannyk V.V., Pavliukovych N.D.</b> EXPERIENCE OF USING OF "VITA-MELATONIN" IN THE MULTIMODALITY TREATMENT OF PATIENTS WITH NONVIRAL LIVER CIRRHOSIS .....	28
<b>Havaleshko V.P., Tsybulskiy S.V., Maniukh H.Yu.</b> DEPENDENCE OF GEOMETRICAL PARAMETERS OF THE ABUTMENT TEETH ON THEIR FUNCTIONAL IDENTITY AND POSITION IN THE DENTAL ARCH .....	34
<b>Hamorak H.P.</b> ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF LACTOBACTERINUM IN RELATION TO PATHOGENIC AND OPPORTUNISTIC ENTEROBACTERIA AND OTHER MICROORGANISMS, FORMING DYSBACTERIOSIS OF THE INTESTINE OF ALBINO RATS UNDER THE EFFECT OF ITAKONIC ACID APPLICATION.....	38
<b>Haranina T.S., Zhytariuk L.V., Krasnyuk I.P.</b> HALITOSIS AND POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION .....	43
<b>Hasiuk P.A., Roiko N.B.</b> PRIMARY MINERALIZATION OF THE ENAMEL AT THE STAGE OF AMELOGENEZIS .....	47
<b>Dombrovs'kyi D.B., Pshyborovs'ka Ju.R.</b> INFLUENCE OF MULTIPOTENT STROMAL CELLS OF THE ANGIOGENESIS IN CASE OF ISCHEMIA IN AN EXPERIMENT .....	50
<b>Dotsyuk L.G., Boichuk T.M., Kushnir I.G., Kokoshchuk G.I.</b> CHARACTERISTICS OF THE CIRCADIAN RHYTHM OF THE RENAL FUNCTION IN EXPERIMENTAL NEPHRITS .....	56
<b>Zadorozhna B.V.</b> CLINICOBIOCHEMICAL COMPARISONS IN CORTICOFOCAL SYNDROME OF A REMOTE PERIOD OF CRANIOCEREBRAL TRAUMA .....	59
<b>Zaitsev V.I., Myndresku O.I., Braslavskaya I.Z., Kliuchevs'ka T.M., Miniailo L.B., Kluchevs'ka I.D.</b> PECULIARITIES OF ULTRASOUND DIAGNOSIS OF CHRONIC PROSTATITIS .....	64
<b>Ishkov M.O., Belikov O.I., Burdeniuk I.P.</b> THE NATURE OF THE MICROFLORA OF THE ROOT CANALS WITH CHRONIC APICAL PERIODONTITIS AND ITS RELATIVE SENSITIVITY TO ANTIMICROBIAL AGENTS IN VITRO .....	67
<b>Kavulia E.V.</b> THE PECULIARITIES OF THE PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEMS OF THE BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY COMBINED WITH ATRIAL FIBRILLATION .....	70
<b>Kaspruk N.M., Koval G.D.</b> AN EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS .....	75
<b>Krychun I.I., Pashkovskiy V.M.</b> CHANGES OF THE CONCENTRATION IN THE BLOOD PLASMA OF MARKERS OF APOPTOSIS OF ENDOTHELIOCYTES IN PATIENTS WITH VEGETOVASCULAR DYSTONIA AND METHODS OF THEIR CORRECTION.....	78

<i>Kozlovska K.Y.</i> INDIC OF PROFIBROGENIC CYTOKINES, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND HEMOSTASIS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS, DEPENDING ON THE DEGREE OF RENAL DYSFUNCTION.....	83
<i>Kosilova S.Ye.</i> A STUDY OF THE INFLUENCE UROGENITAL INFECTIONS ON THE HORMONAL FUNCTION OF THE OVARIES .....	89
<i>Larin O.S., Khomeiia V.H., Vas'ko V.V.</i> THE VALUE OF AN AKT ACTIVATION IN CARCINOGENESIS OF THYROID TUMORS.....	91
<i>Luchak M.B., Hnateiko O.Z., Lukyanenko N.S., Kovaliv I.B.</i> EVALUATION OF THE STATE OF THE PROTEASE INHIBITOR SYSTEM IN CHILDREN WHO LIVE IN REGIONS WITH CHEMICAL AND RADIOACTIVE ENVIRONMENTAL POLLUTION .....	95
<i>Nitovyich I.R., Andriiets O.A., Semenyak A.V., Pryimak S.H., Berbets' A.M.</i> CLINICAL ASPECTS OF TREATMENT OF BACTERIAL VAGINOSIS DURING PREGNANCY .....	98
<i>Poliova S.P., Chaykivs'ka S.I., Klychuk R.V.</i> PLACE OF DOPPLEROMETRY IN THE DIAGNOSTICS OF DISORDERS OF THE REPRODUCTIVE FUNCTION OF WOMEN WITH TUBERCULOSIS .....	102
<i>Popadynets O.H.</i> MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE URINARY BLADDER WALL OF RATS OF SENILE AGE IN RESPONSE TO ACUTE COMPLETE RETENTION OF URINE OUTFLOW.....	105
<i>Rynzhuk L.V., Rynzhuk V.Ye.</i> ASYMPTOMATIC BACTERIURIA: CONTEMPORARY VIEWS ON THE COLONIZATION MECHANISMS OF THE URINARY TRACT DURING PREGNANCY .....	108
<i>Semeniak A.V.</i> CHANGES IN THE FUNCTIONAL STATE OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM IN WOMEN WITH CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE INTERNAL FEMALE GENITAL ORGANS.....	111
<i>Skliarov Ye.Ya., Radchenko L.M.</i> METABOLIC PARAMETERS AND ESSENTIAL HYPERTENSION PECULIARITIES IN WOMEN WITH OBESITY AND CHOLELITHIASIS.....	114
<i>Strook V.I., Mytchenok O.V., Rozhko V.I.</i> AN ANALYSIS OF THE BLOOD CIRCULATION IN THE VESSELS OF THE PERIODONTIUM OF THE ABUTMENT TEETH WHILE CHOOSING FIXATION ELEMENTS OF CLOSE CONSTRUCTIONS .....	117
<i>Fedoruk O.S., Vladychenko K.A.</i> ANALYSIS OF THE EFFICACY OF USING DECASANUM AS AN IRRIGATION FLUID AFTER TRANSURETHRAL RESECTIONS OF THE PROSTATE.....	120
<i>Tsuber V.Y., Kadamow Y.S.</i> STRESS-INDUCED CHANGE OF THE CORTISOL CONTENT IN THE ORAL FLUID OF YOUNG PEOPLE AS A MARKER OF THE ORGANISM'S DISADJUSTMENT, DEPENDING ON THE GENDER.....	123
<i>Shevchuk V.V.</i> QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS ASSOCIATED WITH METABOLIC SYNDROME.....	127
<i>Yuzvyshyna O.V.</i> FUNCTIONAL CONDITION OF THE VASCULAR ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND HEART VALVULAR CALCIFICATION.....	132

### **SCIENTIFIC REVIEWS**

<i>Belikov A.B., Havaleshko V.P., Nykoriak H.I.</i> CRITERIA IN SELECTING AGENTS FOR PREMEDICATION IN THE OUTPATIENT PRACTICE OF A DENTIST .....	139
<i>Vladzmyrskiy A.V., Mozhovyi V.V., Mel'nychuk O.M., Navchuk I.V.</i> ASCERTAINING THE KEY ASPECTS OF ELECTRONIC MANAGEMENT AS A STRATEGIC TREND FOR THE DEVELOPMENT OF THE ORGANIZATION OF HEALTH PROTECTION .....	144
<i>Glazkov E.A.</i> ADJUSTMENT OF FOREIGN STUDENTS TO THE CONDITIONS OF LIFE AND STUDIES (BIBLIOGRAPHICAL REVIEW).....	149
<i>Grin V.K., Bassov O.I., Vatutin N.T., Vorobyov A.S.</i> THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR TISSUE INHIBITORS IN THE FORMATION OF POST-INFARCTION CARDIAC REMODELLING (AN ANALYTICAL BIBLIOGRAPHICAL REVIEW).....	152

<i>Ivanov A.V., Opryshko V.I.</i> SUBSTANTIATION OF NEUROMETABOLIC CORRECTION OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN EPILEPSY (A REVIEW OF THE LITERATURE) .....	156
<i>Levytska S.A., Sydorhuck L.P., Sydorhuk I.Y.</i> GENETICO-IMMUNOLOGICAL PREDICTORS OF CHRONIC SINUSITES (LITERATURE REVIEW) .....	160
<i>Prodanchuk A.I., Kiiun I.D., Kroitor M.O.</i> PERIODONTOPATHY AND SOMATIC PATHOLOGY .....	164
<i>Taschuk V.K., Fediv O.I., Peresunko K.O.</i> ARTERIAL HYPERTENSION AND MENOPAUSAL METABOLIC SYNDROME: CARDIOLOGICAL OR GYNECOLOGICAL PROBLEM? .....	169
<i>Khrystych T.M., Fediv A.I., Iliushyna A.A., Teleki Ya.M., Oliinyk O.Yu.</i> CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: HETEROGENEITY OF THE COURSE (LITERATURE REVIEW) .....	174

### **SOCIOLOGICAL INVESTIGATIONS**

---

<i>Markarian A.G., Mardian M.A., Narimanian M.Z.</i> HEALTH STATUS AND THE LEVEL OF THE QUALITY OF LIFE OF PHYSICIANS .....	179
<i>Tarallo V.L., Gors'kyi P.V., Biduchak A.S.</i> DETERMINING RESOURCES WHILE PLANNING MEASURES AIMED AT PROMOTING THE HEALTH OF COMMUNITIES .....	185
<i>Todoriko L.D., Pidverbetska O.V.</i> PREVALENCE AND CLINICO-PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED AND AIDS PATIENTS IN THE CHERNIVTSI REGION .....	194

### **RESEARCH METHODS**

---

<i>Pokryshko O.V., Shkil'na M.I., Demianenko V.V.</i> A COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF THE METHODS OF DIAGNOSING GIRARDIASIS BY MEANS OF LIGHT OPTICAL MICROSCOPY AND POLARIZED FLUORESCENCE .....	198
---	-----

### **DEBATABLE PAPERS**

---

<i>Chuiko A.N., Levandovskiy R.A., Belikov O.B., Shynchukovskiy I.A., Alymbayev R.S.</i> GLOSSARY OF BASIC CONCEPTS, TERMS, DEFINITIONS AND RELATIONSHIPS IN RELATION TO THE BIOMECHANICS OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY AND DENTISTRY .....	201
---	-----

### **EXCHANGE OF EXPERIENCE**

---

<i>Bilets'kyi S.V., Kryklyvets' L.H., Boiko V.V., Marchuk Ya.M.</i> EFFICACY OF THE FUNCTIONING OF FAMILY MEDICINE AT POLYCLINIC №3 OF THE CITY OF CHERNIVTSI .....	213
<i>Tokarskyi A.Yu., Shevaha V.M., Netliukh A.M., Savka R.V., Salo V.M.</i> PERCUTANEOUS TRANSPEDICULAR SPINE FUSION – RECENT EXPERIENCE OF APPLYING MINI-ACCESS SURGERY FOR LUMBAR SPINE INJURY .....	217

### **CASES FROM PRACTICE**

---

<i>Liashuk P.M., Skhodnytskyi I.V., Klimenko L.I., Liashuk R.P.</i> A CASE OF INSULINOMA .....	225
--	-----

### **PAGES OF HISTORY**

---

<i>Dyshchuk I.P., Shkrobanets I.D., Levyts'ka A.P., Azov Yu.F.</i> CHERNIVTSI REGIONAL PSYCHIATRIC HOSPITAL HAS TURNED 110 YEARS .....	227
--	-----